

LE MACAQUE CYNOMOLGUS

(*MACACA FASCICULARIS*)

ELEVAGE ET REPRODUCTION

THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD de LYON

(Médecine-Pharmacie)

et soutenue publiquement le 16 Février 1976

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Yvon RABEMAMPIANINA

né le 23 Octobre 1951

à TANANARIVE (Madagascar)



ASSOCIATION CORPORATIVE
DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE DE LYON
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD
8, Avenue Rockefeller, 8
69373 LYON Cedex 2

LE MACAQUE CYNOMOLPUS

(*MACACA FASCICULARIS*)

ELEVAGE ET REPRODUCTION

THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD de LYON

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine Vétérinaire

Digitized by the Internet Archive
in 2026

par

Yvon RABEMAMPIANINA

né le 33 Octobre 1951

à TANANARIVE (Madagascar)



ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON
BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

LE MACAQUE CYNOMOLGUS
(*MACACA FASCICULARIS*)
ELEVAGE ET REPRODUCTION

THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD de LYON

(Médecine-Pharmacie)

et soutenue publiquement le 16 Février 1976

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Yvon RABEMAMPIANINA

né le 23 Octobre 1951

à TANANARIVE (Madagascar)



ASSOCIATION CORPORATIVE
DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE DE LYON
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD
8, Avenue Rockefeller, 8
69373 LYON Cedex 2

LE MACAQUE CYNOMOLGUS
(MACACA FASCICULARIS)
ÉLEVAGE ET REPRODUCTION

THÈSE

par

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD DE LYON

(Médecine Vétérinaire)

et soutenue publiquement le 16 Octobre 1976
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire



LYON

le 16 Octobre 1976

A TANAÏAÏVE (Madagascar)



Document communiqué
par le service de documentation
de l'Université Claude-Bernard
de Lyon

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

- Directeur Monsieur le Professeur FROGET,
- Directeurs Honoraires MM. les Professeurs JUNG, TAPERNOUX, FLORIO.

PROFESSEURS

1° - Pharmacie et Toxicologie	M. LORGUE
2° - Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	M. BARONE
3° - Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	M. BOST
4° - Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	M. LUCAM
5° - Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale	M. FLACHAT
6° - Parasitologie et Maladies parasitaires	M. EUZEBY
7° - Pathologie médicale des équidés et des carnivores, Législation vétérinaire	M. FONTAINE
8° - Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	M. COTTEREAU
9° - Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	M. COULON
10° - Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	M. BERTRAND
11° - Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie	M. OUDAR
12° - Ethnologie, Zootechnie, Economie rurale	M. FROGET
13° - Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	M. WOLTER
14° - Physique et Chimie biologiques et médicales	M. MAGAT
15° - Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire	M. JOUBERT

Professeurs sans Chaire

M. FERNEY (Détaché à l'Institut de Médecine et Sciences Vétérinaires de DAKARD).
MM. CHANTEGRELET, JEAN-BLAIN, LAPRAS.

Maîtres de Conférences

MM. BOIVIN, DELATOUR, DESCHANEL, LE NIHOVANNEN.

Maîtres Assistants Agrégés

MM. CASTELLU, MOUTHON.

Maîtres Assistants

Mme CHAUVÉ, MM. DALBIEZ, FARGES, FRANCK, GEVREY, Mlle LAVAL, MM. LECEAY, PRAVE, RICHARD.

Assistants

MM. BAUDRY, CHERMETTE, DEQUELLE, Mlle DOMENEC, Mlle FREDET, MM. GOUY, HEANEY, KECK, LACHAL, Mme LENNOZ,
MM. LIEVRE, MONNET, ROY.

Examineurs de la thèse

Président : M. le Professeur BERTOYE de la Faculté de Médecine.
Premier Assesseur : M. le Professeur BERTRAND de l'Ecole Nationale Vétérinaire.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur OUDAR de l'Ecole Nationale Vétérinaire.

L'Université Claude Bernard (Médecine-Pharmacie) de LYON et l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON, déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

*Qu'ils trouvent ici un témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.*

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur BERTOYE

Qui nous a fait le grand honneur de présider le jury
de notre thèse.

Hommages respectueux et gratitude.

A Monsieur le Professeur BERTRAND

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON.

Qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé avec
bienveillance durant sa réalisation.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur OUDAR

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON.

Que nous remercions d'avoir bien voulu faire partie
du jury de notre thèse.

Hommages respectueux.

A tous nos maîtres de l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON.

Au Docteur KAIROUNNAIS

Institut Mérieux - Marcy-L'Etoile.

Qui nous a si aimablement accueilli dans son service, et nous
à accordé son aide précieuse et bienveillante.

Qu'il en soit sincèrement remercié et qu'il trouve ici le
témoignage de notre amitié.

A tous ceux qui nous ont aimablement aidé ou conseillé au cours de la
réalisation de ce travail :

Docteur MAHOUY

Institut de recherches sur les maladies du sang.
Hôpital Saint-Louis - Paris.

Monsieur le Professeur BARONE

Ecole Vétérinaire de Lyon.

Docteur GASTELLU

Ecole Vétérinaire de Lyon.

Docteur BONNEAU

Institut Mérieux - Marcy-L'Etoile.

Monsieur FRENEUIL

IFFA - CREDÒ.

Madame GOLDMAN

Institut Mérieux - Marcy-L'Etoile.

Mademoiselle BAGNIERES

Dessinatrice.

LE MACAQUE CYNOMOLGUS
(MACACA FASCICULARIS):
ELEVAGE ET REPRODUCTION



- P L A N -

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LE MACAQUE CYNOMOLGUS (Macaca Fascicularis) :

PRINCIPAUX CARACTERES :

1 - Classification :

- 1.1. - Historique
- 1.2. - Place dans la classification
- 1.3. - Taxonomie
- 1.4. - Synonymie

2 - 2 - Caractères anatomiques :

- 2.1. - Dimensions et poids
- 2.2. - Morphologie externe
- 2.3. - Morphologie interne
- 2.4. - Eléments de diagnose de l'âge

3 - Eléments de physiologie :

- 3.1. - Longévité
- 3.2. - Température rectale
- 3.3. - Battement cardiaque
- 3.4. - Normes sanguines
- 3.5. - Génétique

4 - Ecologie :

- 4.1. - Répartition géographique
- 4.2. - Habitat
- 4.3. - Climat
- 4.4. - Alimentation

5 - Ethologie :

- 5.1. - Comportement individuel
- 5.2. - Conduite sociale
- 5.3. - Comportement sexuel

DEUXIEME PARTIE : LE MACAQUE CYNOMOLGUS (Macaca Fascicularis) AU
LABORATOIRE :

1 - Le macaque Cynomolgus en captivité :

- 1.1. - Législation
- 1.2. - Approvisionnement
- 1.3. - Quarantaine
- 1.4. - Adaptation physiologique aux altérations des conditions d'environnement
- 1.5. - Organisation sociale et captivité
- 1.6. - Hygiène de l'habitat
- 1.7. - Contention
- 1.8. - Alimentation

2 - Utilisation des Primates au laboratoire :

- 2.1. - Choix des animaux
- 2.2. - Utilisation au laboratoire
- 2.3. - Place du macaque cynomolgus dans la recherche

TROISIEME PARTIE : REPRODUCTION :

1 - Rappels anatomiques et histologiques :

- 1.1. - Appareil reproducteur femelle
- 1.2. - Appareil reproducteur mâle

2 - Physiologie sexuelle :

- 2.1. - Les différentes phases de la vie
- 2.2. - La puberté
- 2.3. - Le cycle annuel de reproduction du macaque cynomolgus
- 2.4. - Réceptivité sexuelle
- 2.5. - Le cycle menstruel
- 2.6. - Cycle sexuel du mâle
- 2.7. - Copulation
- 2.8. - La gestation
- 2.9. - Parturition
- 2.10.- Lactation
- 2.11.- Sevrage

3 - Contrôle expérimental de la reproduction :

- 3.1. - Détection de la menstruation
- 3.2. - Détection de l'ovulation
- 3.3. - Induction de l'ovulation
- 3.4. - Maîtrise du cycle
- 3.5. - Diagnostic de gestation
- 3.6. - Analyse de la semence
- 3.7. - Insémination artificielle

4 - Pathologie de la reproduction :

- 4.1. - Mortalité pré et néonatale
- 4.2. - Pathologie gynécologique non infectieuse
- 4.3. - Pathologie gynécologique infectieuse
- 4.4. - Pathologie de la reproduction chez le mâle

QUATRIEME PARTIE : METHODOLOGIE DE L'ELEVAGE :

1 - L'élevage :

- 1.1. - Opportunités de l'élevage des Primates
- 1.2. - Composition de la colonie
- 1.3. - Les systèmes d'élevage
- 1.4. - Conditions de l'élevage
- 1.5. - Choix des reproducteurs
- 1.6. - Conduite de l'élevage
- 1.7. - Economie de l'élevage

2 - Résultats actuels :

- 2.1. - Les centres primatologiques
- 2.2. - Résultats obtenus dans les différentes colonies d'élevage du Macaque Cynomolgus
- 2.3. - Coût de l'élevage

- oOo -

CONCLUSIONS GENERALES

- oOo -

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'intérêt des Primates non humains dans la recherche médicale a été démontré par la découverte du facteur Rhésus, l'éradication virtuelle de la poliomyélite et la démonstration du caractère infectieux du "kuru".

Introduits au laboratoire depuis de longues années, ces animaux, du fait de leur proximité phylogénique avec l'homme, constituent un modèle expérimental de premier choix (75).

L'utilisation traditionnelle en recherche des Rhésus, et à un degré moindre des babouins, n'a pas de fondement rationnel. Pendant longtemps le choix d'une espèce déterminée tenait davantage à des motivations conjoncturelles et géographiques qu'à des raisons scientifiques et techniques. Cette large utilisation des Rhésus menace actuellement la conservation de l'espèce : ce qui motive en partie l'embargo à l'exportation de celle-ci. Cette situation a alors favorisé l'utilisation d'autres espèces telle que le macaque *Cynomolgus*.

L'élevage de ces animaux dans les pays utilisateurs fournirait un matériel expérimental de meilleure qualité et mettrait la recherche biomédicale et la production de vaccins à l'abri d'embargo dont les raisons ne sont malheureusement pas toujours d'ordre écologique, mais souvent d'ordre politique et qui se traduisent toujours par une augmentation considérable des prix et une difficulté de l'approvisionnement.

En ce qui nous concerne, nous avons choisi le macaque *Cynomolgus* comme sujet de ce présent travail en raison :

- de la disponibilité de cette espèce.
- de la dispersion et de la rareté des données scientifiques et bibliographiques sur cette espèce.
- du fait que cette espèce a une importance désormais officiellement reconnue puisque la pharmacopée européenne le recommande pour les contrôles pharmacologiques.

Après le rappel des principaux caractères physiologiques, anatomiques et comportementaux, nous étudierons successivement la physiologie sexuelle, la pathologie de la reproduction et enfin la méthodologie de l'élevage du Macaque *Cynomolgus* (*Macaca Fascicularis*).

PREMIERE PARTIE

LE MACAQUE CYNOMOLGUS (MACACA FASCICULARIS)

PRINCIPAUX CARACTERES

1 - CLASSIFICATION

Aucune classification n'a encore pu retenir l'accord général des zoologistes en matière de Primates.

1.1. - HISTORIQUE : (29) (31) (48) (60) (90) (101) (102) (107)

Les premiers représentants fossiles des Primates remontent au début de l'ère tertiaire, notamment au milieu de la période paléocène.

Des fossiles à allure de macaques et de babouins ont été trouvés en Afrique, Asie et en Europe, des dépôts de la dernière période du pliocène et du pleistocène.

HILL a décrit les découvertes selon la chronologie suivante :

BUFFON (1763) diffère les singes Sud-Américains de ceux de l'ancien monde

GEOFFROY (1812) parle de Platyrrhiniens et de Catarrhiniens.

La différenciation des deux super-familles des Cercopithécoïdea et des Hominoïdea s'est faite, selon SIMONS en 1965, à la période oligocène.

Au début de la période pleistocène s'effectue la séparation des sous-familles des Colobinae et des Cercopithecinae (JOLLY 1965).

LACEPEDE (1799) reconnaît dans le genre *Macaca*, 13 espèces et 47 sous-espèces. L'espèce *Macaca Fascicularis* en comprend 21.

RAFFLES (1821) découvre la sous-espèce *Macaca Fascicularis Fascicularis* qui est la plus commune.

Se basant sur le fait qu'en Thaïlande, dans l'aire intermédiaire entre les territoires géographiques de *Macaca Mulatta* et *Macaca Fascicularis*, les spécimens présentent une "intergradation" morphologique, FOODEN soutient qu'ils sont conspécifiques. Conformément aux règles de la nomenclature zoologique, les appellations correctes du macaque Rhésus et du singe crabier seraient alors respectivement *Macaca mulatta mulatta* (ZIMMERMANN 1780) et *Macaca mulatta Fascicularis* (RAFFLES 1821).

Toutefois, la grande majorité des zoologistes n'a pas retenu cette nomenclature.

1.2. - PLACE DANS LA CLASSIFICATION : (6) (29) (31) (48) (60) (82) (90)
(103)

Ordre des Primates :

- céphalisation progressive
- Aptitude à la vie en société

Sous-ordre des Simioïdea :

- arboricoles plus ou moins adaptés à la marche terrestre bi ou quadrupède
- mœurs diurnes
- face glabre sans rhinarium
- utérus simple
- placentation discoïdale et décidue
- deux mammelles pectorales

Infra-ordre des Catarrhiniens :

- $I \frac{2}{2}$ $C \frac{1}{1}$ $PM \frac{2}{2}$ $M \frac{3}{3}$
- Cloison nasale étroite, narines rapprochées s'ouvrant en-dessous
- queue de dimension variable
- pelage souvent clairsemé
- 1 colon ileo-pelvien et tendance à un appendice différencié
- cycle menstruel
- normalement un seul jeune

Super-famille des Cercopithécoïdea

Famille des Cercopithécidae (GRAY 1821)

- taille moyenne ou petite
- thorax aplati latéralement
- membres peu différents

Sous-famille des Cercopithecinae (BLANDFORD 1888)

- face proéminente
- abajoues - estomac normal
- omnivores susceptibles de devenir carnivores
- pouce bien développé

Tribu Cercocébini :

- M_3 à 5 cuspides, incisives relativement larges.

1.3. - TAXONOMIE : (2) (12) (27) (48) (67) (82) (83) (90) (118)

Genre *Macaca* (LACEPEDE 1799)

- Majorité asiatique
- Corps trapu
- Callosités fessières variables mais développées
- Queue de longueur variable, parfois absente
- Quadrupèdes et plantigrades
- Arboricoles mais adaptés à la vie terrestre
- Pelage variant du gris brun foncé au grisâtre
- Turgescence ano-génitale cyclique chez la femelle (POCOCK 1925)

Espèces :

- | | |
|------------------------------|----------------------|
| - <i>Macaca sylvanus</i> | , Linnaeus 1758 |
| - <i>Macaca sinica</i> | , Linnaeus 1771 |
| - <i>Macaca radiata</i> | , Geoffroy 1812 |
| - <i>Macaca silenus</i> | , Linnaeus 1758 |
| - <i>Macaca Nemestrina</i> | , Linnaeus 1766 |
| - <i>Macaca mulatta</i> | , Zimmermann 1780 |
| - <i>Macaca assamensis</i> | , Mc Clelland 1839 |
| - <i>Macaca cyclopis</i> | , Swinhoe 1862 |
| - <i>Macaca arctoides</i> | , Geoffroy 1831 |
| - <i>Macaca thibetana</i> | , Milne-Edwards 1870 |
| - <i>Macaca fuscata</i> | , Blyth 1875 |
| - <i>Macaca nigra</i> | , Desmarest 1822 |
| - <i>Macaca fascicularis</i> | , Raffles 1821 |

Sous-espèces de *Macaca fascicularis* (Raffles 1821) :

- | | |
|---|-----------------|
| - <i>Macaca fascicularis fascicularis</i> | , Raffles 1821 |
| - <i>Macaca fascicularis aurea</i> | , Geoffroy 1831 |
| - <i>Macaca fascicularis umbrosa</i> | , Miller 1902 |
| - <i>Macaca fascicularis valida</i> | , Elliot 1909 |
| - <i>Macaca fascicularis atriceps</i> | , Kloss 1919 |
| - <i>Macaca fascicularis argentimembris</i> | , Kloss 1911 |
| - <i>Macaca fascicularis capitalis</i> | , Elliot 1910 |
| - <i>Macaca fascicularis laeti</i> | , Elliot 1909 |
| - <i>Macaca fascicularis pumila</i> | , Miller 1900 |
| - <i>Macaca fascicularis fusca</i> | , Miller 1903 |
| - <i>Macaca fascicularis lasiae</i> | , Lyon 1916 |

- *Macaca fascicularis phaeura* , Miller 1903
- *Macaca fascicularis mordax* , Thomas & Wroughton 1909
- *Macaca fascicularis cupida* , Elliot 1910
- *Macaca fascicularis baweana* , Elliot 1910
- *Macaca fascicularis philipinensis* , Geoffroy 1843
- *Macaca fascicularis mindanensis* , Mearns 1905
- *Macaca fascicularis mindora* , Hollister 1913
- *Macaca fascicularis tua* , Kellog 1944
- *Macaca fascicularis limitis* , Schwarz 1913
- *Macaca fascicularis sublimitis* , Sody 1933

1.4. - SYNONYMIE : (17) (32) (79) (93) (110)

- Latins :

Macaca irus (F.Cuvier 1818)
Macaca cynomolgus
Macaca fascicularis (Raffles 1821)
Simia fascicularis (Raffles 1821)
Cynomolgus irus

- Anglais :

Crab-eating macaque (Miller 1942)
 Crab-eating monkey
 Java monkey
 Philippine macaque
 Irus macaque
 Cynomolgus monkey

- Français :

Singe crabier
 Macaque cynomolgus
 Macaque des Philippines
 Singe de Java
 Macaque commun

- Asiatique :

Kra

2 - CARACTERES ANATOMIQUES : (8) (52) (55)

2.1. - DIMENSIONS ET POIDS :

Le macaque fascicularis est un singe de taille moyenne. Il y a un dimorphisme sexuel considérable dans les dimensions du corps de l'adulte ; le poids de la femelle représente 63,9 % de celui du mâle.

Dimensions	Mâle	Femelle
Poids (g)	3500 - 8286	2500 - 5680
Longueur tête + corps (mm)	412 - 648	385 - 503
Longueur de la queue (mm)	435 - 655	400 - 545

Données recueillies dans la littérature et dont les principaux auteurs sont : ALLEN 1938 (1), LYON 1907-1908 (69), POCKOCK 1939 (91), SPIEGEL 1956 (105), WASHBURN 1942 (122) et DAVIS 1962 (25).

2.2. - MORPHOLOGIE EXTERNE : (13) (29) (32) (80) (83) (90) (101) (118)

Le macaque fascicularis fait partie des singes cynomorphes et possède un crâne arrondi avec une face proéminente moyennement allongée. Comme chez tous les Catarrhiniens, le nez a une cloison médiane étroite avec des narines rapprochées s'ouvrant inférieurement. Les oreilles sont nues, plates, plaquées contre la tête et anguleuses supérieurement.

Le corps est trapu, et le thorax aplati latéralement.

Les membres antérieurs et postérieurs sont peu différents et les pouces bien développés.

Les callosités ischiales de couleur corne gris bleu sont larges et non fusionnées chez la femelle, contigües ou confluentes chez le mâle.

La queue, longue et non préhensile, représente 110 % de la longueur combinée de la tête et du tronc.

Le pelage est de coloration variable, allant du jaune-brun ou gris pâle au brun sombre. Les parties inférieures sont légèrement plus pâles. Les poils se prolongent jusqu'au sommet de la tête et les sourcils sont bien fournis, formant une "visière sus-orbitaire".

2.3. - MORPHOLOGIE INTERNE : (29)

La colonne vertébrale comprend 7 vertèbres cervicales, 12 thoraciques, 7 lombaires et 3 sacrées.

Le bassin est étroit et long avec des tubérosités ischiales larges et aplaties surtout chez la femelle.

L'os pénien est court et épais.

2.4. - ELEMENTS DE DIAGNOSE DE L'AGE : (9) (121)

Bien des domaines de la recherche nécessitent la connaissance de l'âge de l'animal à différents niveaux du protocole expérimental. Les travaux de BOWEN et KOCH (1966) nous fournissent les éléments essentiels de diagnose de l'âge chez *Macaca Irus* jusqu'à l'âge approximatif de 4 ans, basée sur la succession et la date d'éruption dentaire ainsi que la minéralisation. Les tableaux ci-après ne font état que de la succession et du moment de l'éruption dentaire. Un diagramme a été établi par ces auteurs pour faciliter la lecture.

$$2.4.1. - \text{Dentition lactéale} : I \frac{2}{2} \quad C \frac{1}{1} \quad M \frac{2}{2} = 20 \text{ dents}$$

L'éruption peut commencer dès la première semaine avec l'apparition des incisives. La première dentition est complète généralement dans les 8 premières semaines et de façon similaire dans les deux sexes.

$$2.4.2. - \text{Dentition permanente} : I \frac{2}{2} \quad C \frac{1}{1} \quad PM \frac{2}{2} \quad M \frac{3}{3} = 32 \text{ dents}$$

En général, les dents permanentes sortent plus tard chez le mâle que chez la femelle. Le mâle se différencie de la femelle par ses canines plus développées. (voir tableau page suivante.)

3 - ELEMENTS DE PHYSIOLOGIE :

Les caractères physiologiques de cette espèce sont peu connus.

3.1. - LONGEVITE :

Pour les macaques, le record de longévité signalé en captivité est de 29 ans (International zoo Yearbook), mais la durée moyenne de vie semble être de 15 ans.

3.2. - TEMPERATURE RECTALE : (52)

Minimum : $37,42 \pm 0,56^{\circ}\text{C}$

Maximum : $38,84 \pm 0,47^{\circ}\text{C}$

3.3. - RYTHME CARDIAQUE : (8)

Le coeur bat au rythme moyen de 240 battements par minute.

3.4. - NORMES SANGUINES :

3.4.1. - Groupes sanguins (55)

Ce sont les groupes O, A, B, et AB et chez les Catarrhiniens les groupes O, A, B sont similaires à ceux de l'homme.

SUCCESSION ET MOMENT DE L'ERUPTION DENTAIRE

Dents lactéales		Age d'éruption en semaines	
Ordre de succession	Dents	Age moyen	Classe d'âge
1	I ₁ inférieures	2,6	1 - 5
2	I ₁ supérieures	2,9	1 - 6
3	I ₂ inférieures	5,2	2 - 7
4	I ₂ supérieures	6,7	3 - 9
5	Canines inférieures	10,3	5 - 14
6	M ₁ supérieures	10,3	8 - 14
7	M ₁ inférieures	10,5	8 - 13
8	Canines supérieures	10,7	5 - 13
9	M ₂ inférieures	25,1	17 - 41
10	M ₂ supérieures	27	17 - 34
Dents permanentes		Age d'éruption en mois	
Ordre de succession	Dents	Age moyen	Classe d'âge
1	M ₁ inférieures	16,1	14 - 18
2	M ₁ supérieures	17,5	14 - 20
3	I ₁ inférieures	28,8	23 - 33
4	I ₁ supérieures	28,9	23 - 34
5	I ₂ inférieures	30,5	25 - 34
6	I ₂ supérieures	32,2	26 - 37
7	C inférieures	42,3	36 - 49
8	PM ₁ supérieures	43,2	37 - 46
9	PM ₁ inférieures	44,2	40 - 46
10	PM ₂ inférieures	44,2	40 - 46
11	M ₂ inférieures	44,2	40 - 49
12	PM ₂ supérieures	45,5	39 - 49
13	M ₂ supérieures	46	40 - 40
14	C supérieures	47,3	40 - 51

3.4.2. - Données hématologiques (120)

Déterminations	Moyenne	Déviati Standard	Classe
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	15,56	$\pm 5,64$	7,6 à 23,4
Polynucléaires neutrophiles (%)	47,70	$\pm 13,42$	14 à 63
Lymphocytes %	49,14	$\pm 13,62$	35 à 83
Eosinophiles %	2,71	$\pm 2,84$	0 à 11
Monocytes %	0,07	$\pm 0,27$	0 à 1
Basophiles %	0,21	$\pm 0,43$	0 à 1
Hémoglobine (g/100 ml)	12,75	$\pm 0,88$	11,6 à 14,5
Volume globulaire %	42,14	$\pm 3,56$	38 à 50
Taux de sédimentation des érythrocytes (mm/heure)	1,57	$\pm 0,85$	1 à 4
Thrombocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	115	$\pm 14,7$	90 à 140

3.4.3. - Eléments de biochimie sanguine :

Déterminations	Moyenne	Déviati Standard	Classe
Urée (mg/ml)	22,54	$\pm 4,80$	10 à 29
Glucose (mg/100 ml)	99,22	$\pm 15,38$	83 à 140
Cholestérol total (mg/100 ml)	123,23	$\pm 7,68$	85 à 238
SGPT (Unités Sigma-Frenkel)	30,50	$\pm 9,70$	14 à 50

1 Unité Sigma-Frenkel de SGPT = $4,82 \times 10^{-4}$ micro M de glutamate/mn
à pH 7,5 et à 25°C

3.5. - GENETIQUE : (15) (83)

Chromosomes : $2n = 42$

Une étude détaillée du caryotype du genre *Macaca* a été faite par CHIARELLI en 1962, à laquelle nous reportons nos lecteurs. Le chromosome X est très variable chez les macaques et le chromosome Y est toujours très petit avec un centromère difficile à distinguer.

4 - ECOLOGIE :

4.1. - REPARTITION GEOGRAPHIQUE : (27) (79) (83) (86) (91) (101) (110) (123)

Tous les représentants du genre macaca, excepté macaca sylvanus (macaque de Barbarie) resté en Afrique, ont une distribution asiatique s'étendant de l'Afghanistan aux Philippines, et de Java (à la latitude 41° Nord) à la principale île du Japon.

Le macaque cynomolgus est trouvé au sud, le long de la périphérie tropicale de la Malaisie et son territoire géographique comprend la Birmanie, la Thaïlande, les îles Philippines, Sumatra, Java, Bornéo, plusieurs petites îles à l'est de l'Inde, l'île Maurice (où il a été introduit par l'homme), le Pakistan et le Viet-Nam.

4.2. - HABITAT : (27) (79) (83) (91) (108) (110) (123)

Le macaca est en partie arboricole, en partie terrestre, dormant dans les arbres pour éviter les prédateurs, en particulier le léopard, mais aussi fréquentant les falaises et les endroits rocheux. Le singe crabier se rencontre aussi bien près des côtes, dans les criques et dans les marécages de Mangrove que dans les vallées cultivées et les forêts.

4.3. - CLIMAT : (22) (37) (53) (63) (78)

Le macaque Fascicularis vit dans un climat chaud et humide qui rentre, selon la classification climatique de KOPPEN, dans le groupe climatique A, avec prédominance du type Aw. La température moyenne annuelle est de 26°C ± 5°C. Les variations de température nycthémérales sont de l'ordre de 3°C. La précipitation moyenne annuelle est de l'ordre de 1,4 mètres.

4.4. - ALIMENTATION : (13) (14) (37) (83) (101) (118)

Le macaque Cynomolgus a un régime omnivore à prédominance de fruits et d'insectes. Il a en outre une prédilection pour les crabes, à l'origine sans doute de l'appellation "crab-eating" macaque. A son menu figurent fruits de saison, racines, jeunes feuilles, insectes, larves, araignées. Il collecte en plus des petits animaux aquatiques dans les étangs peu profonds ou les criques. Il récolte avec ses doigts agiles les petites graines d'herbes et coupe le riz, maïs, pomme de terre et canne à sucre.

5 - ETHOLOGIE :

5.1. - COMPORTEMENT INDIVIDUEL : (37) (47) (59) (83) (101) (118)

C'est un singe diurne qui mène une vie semi-terrestre. Il se déplace au sol en position quadrupède, mais adopte la position bipède quand ses mains sont occupées (46) (58). Son aptitude à la nage lui permet de pêcher les crabes.

Il dort pendant les longues nuits tropicales, et prend en plus un temps de repos pendant la forte chaleur de la mi-journée. Il compense ainsi l'énergie physique dépensée durant son activité. La position adoptée pour dormir dépend de la nature du support, de l'espace disponible et sans doute aussi de la chaleur. Il est alors étendu sur le dos, sur le côté ou assis. A la tombée de la nuit, les groupes d'animaux se rassemblent et choisissent comme lieu de repos un endroit inaccessible au léopard.

L'activité débute au lever du soleil par la défécation et la miction, et la faim aidant, il se livre à son travail quotidien qui consiste à récolter sa nourriture.

5.2. - CONDUITE SOCIALE : (5) (7) (22) (39) (45) (115)

Le type de société rencontré chez les macaques est le "groupe multimâles". Ils évoluent en groupe de 6 à 10 dans la forêt tropicale et de 30 dans les marécages de Mangroves (5). Selon l'explication invoquée par DE VORE (1963), la vulnérabilité d'un singe loin des arbres aurait contribué, entre autres facteurs génétiques, à la formation de ce type de société, eu égard au besoin de protection. La troupe se forme, selon la lignée maternelle, autour d'un leader mâle adulte. La hiérarchie s'établit très vite au sein de celle-ci. Les mâles organisent la progression et assurent la défense du groupe. Le phénomène de scissions se produit selon le même processus autour d'un ou plusieurs mâles de façon rapide ou progressive.

Deux sortes de relations sociales sont possibles entre les mâles et les femelles du groupe : liaison temporaire au moment de l'oestrus ("consortship") ou le "pair bond" qui est une relation durable indépendante du cycle oestral (RANSOM et RANSOM 1971).

La société de macaques ignorant la paternité, le mâle s'occupe rarement des petits, laissant à la femelle le soin de les élever (45).

La toilette, communément désignée sous le terme de "grooming", a lieu pendant les heures de loisirs. Elle consiste à s'épouiller mutuellement. Cette pratique procure du plaisir aux partenaires ; mais en fait, le but principal en est de maintenir ou d'établir un contact, d'apaiser ou de marquer l'infériorité du partenaire actif vis-à-vis de l'autre. La mère le pratiquera aussi sur son petit pour le calmer ou le distraire. Les femelles épouillent plus que les mâles, et la quantité de toilettage reçue a une relation directe avec le rang social. L'arrêt du grooming entre les membres des groupes mère et fille marque une scission définitive. Toutefois, le self-grooming se rencontre aussi.

En 1962, VAN HOOFF démontre le rôle du froncement de sourcils dans la communication sociale, qui s'exprime aussi par le claquement des lèvres, les embrassades et les nombreuses mimiques.

La naissance d'un enfant constitue un évènement. Le nouveau-né devient le centre d'attraction des membres du groupe, et sert à régler les antagonismes par certaines attitudes dites d'apaisement.

5.3. - COMPORTEMENT SEXUEL : (101) (64)

Dans son milieu d'origine, le macaque *Cynomolgus* est pubère vers l'âge de 4 ans, bien avant d'atteindre son poids corporel mature. Nous verrons plus loin les facteurs influençant la puberté. C'est un animal polyoestrien qui se reproduit toute l'année. Le mâle inspecte fréquemment la région génitale de la femelle et détecte l'état de réceptivité de celle-ci par son odorat. Pendant la saison des amours (101), les mâles et les femelles forment des couples et s'alimentent ensemble. Pendant la copulation, le mâle s'agrippe au dos de la femelle et émet de petits cris, tandis que la femelle arbore une mimique de claquements de dents, la tête tournée vers son partenaire. Chez *Macaqua Irus*, comme chez *Macaca Radiata*, la monte vraie éjaculatoire est précédée par de brèves intromissions qui n'aboutissent pas. Ainsi, contrairement aux autres macaques (83), la copulation ne comporte qu'une seule monte éjaculatoire (36), au terme de laquelle le mâle toilette la femelle.

Le comportement sexuel est appris par le jeune par imitation de ses aînés ou parents, comme toute relation ou fonction sociale.

- oOo -

DEUXIEME PARTIE

LE MACAQUE CYNOMOLGUS (M. FASCICULARIS) AU LABORATOIRE

1 - LE MACAQUE CYNOMOLGUS (M. FASCICULARIS) EN CAPTIVITE :

1.1. - LEGISLATION :

L'arrêté ministériel du 17 septembre 1974 a prohibé l'importation en France des animaux vivants vertébrés. L'article 3 de cet arrêté accorde toutefois des dérogations particulières, sur demande des établissements et instituts spécialisés dans la recherche bio-médicale, le contrôle et les productions biologiques, pour certaines espèces simiennes parmi lesquelles figure le Macaque Cynomolgus.

1.2. - APPROVISIONNEMENT : (86) (118)

Rappelons tout d'abord que la population du macaque Cynomolgus est infiniment plus large que celle du Rhésus.

Les sources majeures en sont les îles Philippines et Bornéo, et leur disponibilité est maximale au printemps et en automne après la double mousson. Tandis que Juin, Juillet et les mois de Décembre à Mars sont des périodes critiques d'approvisionnement.

Après la capture qui se fait au filet, les singes aboutissent, au terme de différentes étapes de stockage et de transport, aux centres de distribution actuellement situés en Angleterre et en Hollande.

1.3. - QUARANTAINE : (21) (74) (87)

A l'arrivée dans le pays importateur, les animaux sont transférés aussi rapidement que possible dans les locaux de quarantaine.

1.3.1. - Locaux :

Les locaux de quarantaine sont constitués :

- soit de bâtiments conventionnels comportant un nombre suffisant de salles séparées, en dépression, bien à l'abri de tout contact avec d'autres animaux.

- soit de construction modulaire (voir photo). Chaque module représente une unité complètement indépendante, limitant ainsi tout risque de contaminations entre les différents groupes de singes des différents modules.



MODULE "TYPE A" : VUE INTERNE (iffa - credo)



MODULE "TYPE A" : VUE EXTERNE (iffa - credo)

1.3.2. - Conditions :

Les singes doivent séjourner dans les locaux de quarantaine pendant au moins 6 semaines dans le pays importateur. Ils sont encagés isolément ou tout au plus par deux. Les différentes espèces et les arrivages différents, même de la même espèce, doivent être placés dans des salles séparées ou des modules. Il en sera de même pour les animaux de la même race ou espèce d'origines différentes.

1.3.3. - Prophylaxie et traitement :

Immédiatement après leur arrivée, les singes sont tuberculinsés et font l'objet d'examen sémiologique, hématologique, parasitologique, bactériologique et virologique pour dépister les maladies principales transmissibles ou non à l'homme. Une chimio-prophylaxie des parasitoses et des affections pulmonaires et digestives doit être systématiquement appliquée. Il est essentiel de limiter au minimum nécessaire le contact animalier-singe. Le personnel doit porter des gants, masques, combinaisons et bottes.

Tout animal suspect doit être sacrifié.

1.4. - ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE AUX ALTERATIONS DES CONDITIONS

D'ENVIRONNEMENT : (51)

Le transfert rapide des singes sauvages de l'habitat naturel à un environnement artificiel de laboratoire fait fluctuer considérablement les conditions physiologiques. L'utilisation de tels animaux est donc contraire à la règle de base de l'expérimentation animale ; ce qui nécessite une période d'acclimatation pré-expérimentale qui est de 7 semaines chez le macaque *Cynomolgus*, selon HONJO (1966).

En pratique, cette condition est remplie, pour tout ou partie, pendant la période de quarantaine. Les variations principales portent sur la température basale, et certaines données hématologiques et biochimiques sanguines (leucocytes totaux, protéines sériques totales, transaminases ...)

1.5. - ORGANISATION SOCIALE ET CAPTIVITE : (110)

La captivité et le rassemblement ont un effet drastique sur les singes car ils dérangent profondément l'organisation sociale. Et les bagarres qui s'ensuivent augmentent le taux de mortalité ainsi qu'on a pu l'observer dans les parcs zoologiques. En l'absence d'aggression, il semble que les animaux de rang social inférieur succombent de maladies. Ces deux circonstances sélectionnent donc les animaux les plus résistants. Les relations sociales redeviennent normales après 6 mois de captivité.

1.6. - HYGIENE DE L'HABITAT :

1.6.1. - Orientation des locaux :

La méthode classique oriente les locaux au sud pour faire bénéf-

ficier les singes d'un bon ensoleillement grâce à de grandes baies vitrées (68). Mais la tendance actuelle est à l'éclairage artificiel, déjà mis en pratique pour les petits animaux de laboratoire. Une lumière de 500 lux, contrôlée automatiquement, sera alors maintenue 12 heures par jour (74).

1.6.2. - Subdivision interne et aménagement :

La primaterie comporte les unités d'élevage et les unités d'expérimentation. Chacune d'elles est subdivisée en plusieurs salles de dimensions variées. Le plafond, le sol et les murs doivent être parfaitement lisses pour faciliter le lavage et la désinfection. Le sol présentera en outre une légère déclivité vers une bouche d'évacuation hermétiquement close en dehors des périodes de nettoyage. Les conduites d'eau, de chauffage et d'évacuation, ainsi que les circuits électriques doivent être noyés dans les murs. Chaque pièce est équipée d'un éclairage au plafond, d'un poste d'eau et de sa propre sortie.

1.6.3. - Climatisation des locaux :

Pour stabiliser les conditions physiologiques et supprimer toute influence saisonnière des animaux, l'ambiance interne de la singerie doit être relativement constante tout au long de l'année.

Les bâtiments doivent être en surpression. Une installation de climatisation dont le renouvellement d'air est au minimum de 10 fois par heure, permettra de maintenir la température à $22 \pm 4^{\circ}\text{C}$ et l'humidité relative entre 50 et 60 %. Des filtres bactériologiques seront installés à l'entrée et à la sortie du flux d'air.

1.6.4. - Cages :

Les macaques sont logés dans des cages en métal galvanisé, de dimensions variables : 120 cm de large pour les cages d'accouplement et 40 cm de large pour les cages individuelles. Chacune d'elles est équipée d'une porte coulissante, d'un perchoir, d'une mangeoire et d'un abreuvoir.

On devra disposer d'un système de capture pratique du type sabot de capture ou cage piège. Les cages à fond mobile présentent l'avantage de permettre l'immobilisation de l'animal en vue d'une manipulation éventuelle : injection médicamenteuse ou anesthésique, contrôle du cycle menstruel ...

1.6.5. - Entretien des locaux et du matériel :

Tous les jours, il faudra brosser le sol, changer la sciure des plateaux, nettoyer les cages par aspiration ou au jet d'eau. Les biberons, mangeoires et plateaux à déjections seront désinfectés toutes les semaines, et les cages et les pièces une fois par mois.



MODULE "TYPE A" : INSTALLATION DE CLIMATISATION (*iffa - credo*)



CAGE A SINGE (*iffa - credo*)

1.7. - CONTENTION :

Les techniques de capture et de contention ont déjà fait par ailleurs l'objet d'études détaillées (118).

Les singes adaptés au laboratoire et élevés en captivité résistent mieux aux "stress" occasionnés par les manipulations et le transport que les animaux sauvages qui subissent de grosses pertes (99). Signalons aussi que la laparoscopie, l'anesthésie et les manipulations fréquentes ne présentent aucun effet néfaste sur la conception, la gestation et la lactation chez le Macaque Fascicularis (93).

1.8. - ALIMENTATION :

Dans la nature, le macaque cynomolgus est omnivore. Il se nourrit de crabes et d'une large variété d'insectes, de plantes, de fruits, de grains et de tubercules.

1.8.1. - Besoins :

L'alimentation joue un rôle très important pour maintenir les primates de laboratoire dans un état d'entretien satisfaisant et pour l'expression de toute leur vigueur sexuelle. ALBRITTON définit les besoins généraux quotidiens des macaques, pour un kilogramme de poids vif :

160 calories métabolisables
7,2 g de protéines digestibles
28,4 g de glucides
1,6 à 2 g de lipides

- besoins en matières minérales et oligoéléments (par kg de poids vif et par jour)

155 mg de calcium	10 mg de magnésium
130 mg de sodium	1,6 mg de manganèse
170 mg de phosphore	5 mg de fer
135 mg de potassium	0,48 mg de cuivre
	0,019 mg de cobalt

- besoins en vitamines (par kg de poids vif et par jour)

Vitamine A	: 60 U.I. (0,036 mg de carotène)
Vitamine D	: 13 U.I. (0,32 mg de calciférol)
Vitamine B ₂	: 140 microgrammes
Vitamine B ₁	: 140 microgrammes
Vitamine C	: 4 microgrammes
Vitamine E	: 2 mg
Vitamine K	: 40 microgrammes

Acide nicotinique : 1 mg
 Acide panthoténique : 0,8 mg
 Choline : 40 mg

1.8.2. - Aliments : (14) (26)

Au laboratoire, l'alimentation des animaux est facilitée par l'emploi de "pellets" du commerce, de composition standard. Prenons par exemple "l'aliment complémentaire de fruits et verdure pour singes" des Etablissements U.A.R. dont la composition suit (fiche technique U.A.R. N° 107) :

Céréales oléagineux et produits hydrocarbonés : 62,5 %
 Tourteaux expellers : 17,5 %
 Farine d'origine animale : 10 %
 Activateurs de croissance : 6 %
 Composé minéral vitaminé : 4 %

- Analyse moyenne :

Energie productive (en calories/kg) 2300
 Matières sèches 88 %
 Protéines digestibles 18 %
 Humidité 12 %
 Matières minérales ... 7,25 %
 Matières cellulosiques 3 %
 Matières azotées totales 20 %
 Matières grasses 8 %
 Extrait non azoté (sucre, amidon) : 49,75 %

- Teneurs en minéraux (mg/kg)

Phosphore	8400	Manganèse	50
Calcium	9500	Fer	200
Potassium	8600	Cuivre	20
Sodium	4000	Cobalt	2
Magnésium	1800		

- Teneurs vitaminiques (par 100 kg d'aliments) :

Vitamine A	: 1.500.000 U.I.	Vitamine E	: 35.000 mg
Vitamine D ₃	: 200.000 U.I.	Vitamine K	: 5.000 mg
Vitamine B ₁	: 1.900 mg	Ac.nicotinique	12.000 mg
Vitamine B ₂	: 2.300 mg	Ac.folique	: 550 mg
Vitamine B ₁₂	: 5 mg	Choline	: 175.000 mg
Vitamine C	: 40.000 mg		

La durée de conservation des vitamines synthétiques est de 4 mois.

1.8.3. - Rationnement :

Pour établir le rationnement, il faut tenir compte du gaspillage de nourriture par les animaux.

Une ration journalière, à raison de 40 g de "pellets" par kg de poids vif le matin et un fruit (pomme, banane ou orange) l'après-midi, suffit pour maintenir le macaque *Cynomolgus* dans un bon état d'entretien. Avec un tel régime, il boit environ un demi-litre d'eau par jour. La quantité de "pellets" peut être augmentée sensiblement chez les femelles gestantes et les femelles en lactation.

ECKSTEIN et KELLY (26) ont prouvé l'existence d'une déficience en vitamine B₁₂ qui influe sur la croissance des petits et la reproduction des adultes, chez les singes gardés en captivité. Elle sera corrigée éventuellement par une administration orale ou parentérale.

L'allaitement artificiel du jeune non sevré est nécessaire en cas de mort de la mère ou de lactation insuffisante. CHAUVIER recommande le mélange suivant, à administrer au biberon toutes les deux heures la première semaine, toutes les 3 heures la deuxième semaine, puis toutes les 4 heures jusqu'à l'âge d'un mois :

- Lait de vache	120 ml
- Eau	60 ml
- Sucre	5 g.

2 - UTILISATION DES PRIMATES AU LABORATOIRE :

2.1. - CHOIX DES ANIMAUX : (49) (100) (119)

Parmi les quelques 250 espèces de Primates, seules 42 sont utilisées pour la recherche biomédicale. Les données comparatives sur l'utilisation spécifique des Primates non humains manquent encore à l'heure actuelle. Dans bien des cas, le choix de l'espèce semble s'appuyer sur le "dada", la tradition ou le préjugé et dans d'autres, il repose sur la facilité d'approvisionnement ou la maniabilité au laboratoire. La tendance actuelle est à une codification espèce-recherche, dans laquelle le choix de l'animal expérimental outre les critères précédents, est basé sur les propriétés anatomiques et physiologiques et sur le statut biologique de l'espèce. Aussi, avons-nous jugé nécessaire de rappeler le champ d'utilisation des principales familles, genres ou espèces de Primates.

Les grands anthropoïdes sont les mieux adaptés pour les études physiques et psychologiques, alors que les petits anthropoïdes tels que les gibbons le sont dans le domaine de la locomotion, les problèmes mécaniques associés à la station debout et les études neurologiques. Le tractus digestif des membres de ces deux familles ressemble étroitement à celui de l'homme et permet leur emploi dans les expériences sur le tractus gastrointestinal.

La famille des Colobidae comprend une large variété d'espèces rares, donc chères, qui supportent mal la captivité (HILL 1964), quoique d'un intérêt scientifique intrinsèque considérable.

Dans la tribu des cercopithécini, *Cercopithecus aethiops*, *Cercopithecus sabaeus* et *Cercopithecus pygerythrus* sont utilisables, mais ils sont hautement sensibles à la tuberculose. A l'inverse, les talapoins en sont indemnes (HILL 1966) et se reproduisent facilement au laboratoire. Les mangabeys, macaques et babouins sont remarquables pour les études sur la reproduction. Les premiers, de caractère tolérant et calme, surpassent les macaques par leur intelligence, mais la grande dimension de l'adulte est un obstacle à leur exploitation. La chirurgie expérimentale et la génétique sont l'apanage du babouin. Les macaques occupent une large place dans la recherche, tenant à leur disponibilité et à leur taille moyenne, et surtout au fait qu'ils sont les mieux connus de tous les Primates ; ce qui fait d'eux, en dépit de leur tempérament foncièrement mauvais, un matériel utilisable dans nombreuses disciplines.

Parmi les singes de l'ancien monde de la famille des Cebidae, seuls trois genres présentent un intérêt en recherche : *Cebus*, *Saimiri* et *Atèles*. La haute intelligence des membres du genre *Cebus* leur donne la priorité dans les recherches psychologiques et comportementales par rapport aux Catarrhiniens (KHOVER 1933). Le singe écureuil est un animal facile à obtenir et relativement bon marché, mais il faut se méfier des variations dans les réponses biologiques selon la race et l'origine. Il a contribué aux recherches spatiales (BEISCHER et FURRY 1964). Quant aux *Atèles*, leur dimension et leur instabilité caractérielle les rendent inutilisables.

La similitude étroite des réactions biologiques des marmousets et de l'homme est maintenant reconnue, mais leur exploitation s'avère difficile en captivité de par la forte mortalité observée, notamment pour le genre *Cebuella*. Ils nécessitent en outre une surveillance particulière de leur régime alimentaire.

L'intérêt scientifique des Tarsiens relève de leur position intermédiaire entre les Simiens et les vrais Prosimiens, mais les difficultés de maintien en captivité les excluent. La faible disponibilité numérique des genres *Lemur* et *Propithecus* limite leur utilisation. *Galago Sénégalensis* est un bon modèle d'étude embryologique (BUTTER 1957) ; les *Loris* et les *Pottos* sont, quant à eux, à proscrire du laboratoire. Enfin, de nombreuses disciplines admettent les Toupayes comme animal expérimental, notamment la recherche neurologique.

2.2. - UTILISATION AU LABORATOIRE : (10) (75) (99)

Il est évident que le problème fondamental qui a conditionné l'utilisation des Primates dans la recherche a été d'ordre zootechnique. Pour de nombreuses études en effet, on ne peut pas extrapoler en toute certitude à l'homme. Mais en choisissant un réactif très voisin de l'homme, on peut extrapoler les résultats avec une faible marge d'erreur. D'autre part, certaines études ne peuvent être faites que sur des singes.

C'est ainsi que CALMETTE dès 1924, reconnaissait que seuls les Primates peuvent servir de modèle à un certain nombre de maladies humaines : la peste, la lèpre, la pneumonie, le choléra, les fièvres éruptives (rougeole, scarlatine, typhus exanthématique et recurrent, variole), la grippe, la fièvre jaune, la poliomyélite, la fièvre typhoïde, les dysenteries bacillaire et amibienne, les trypanosomiasés, les leishmaniosés et les bilharziosés. MAILLARD ajoute la tuberculose et l'hépatite à virus, et GAJDUSEK certaines encéphalites virales.

D'autres études sont maintenant possibles avec la mise en évidence de modèles pathologiques simiens spontanés, tels les babouins africains dans l'épilepsie photosensible, certains macaques dans le diabète sucré et les marmousets dans leur chimérisme hématopoïétique naturel.

L'utilisation des singes en tant que réactif global couvre de nombreux domaines dont l'anthropologie, la biologie moléculaire et la cytogénétique. Les recherches pharmacologiques portent sur le métabolisme, la tolérance médicamenteuse (innocuité, tératologie, embryo-toxicité) et sur la détermination des doses thérapeutiques en passant par la neuropharmacologie. En immunologie fondamentale, ils peuvent déceler de très faibles différences antigéniques ; et leur communauté antigénique partielle avec l'homme facilite l'étude des problèmes de transplantation et d'hémotypologie. En immunologie appliquée, ils sont pratiquement indispensables à la réalisation des tests d'innocuité de certains vaccins (poliomyélitique par exemple), ou au contrôle des substances immuno-suppressives, en particulier le sérum antilymphocytaire.

Leur contribution dans les recherches physiologique, microbiologique et virologique a sensiblement diminué ces dernières années avec la mise au point de la production de virus sur cellules diploïdes humaines et les progrès techniques permettant d'expérimenter directement sur l'homme (par l'utilisation d'endoradiosondes miniatures, microcathéters, capteurs à effet de champ...).

Les Primates jouent encore un rôle prépondérant dans les domaines de la reproduction et de la neurologie. En reproduction, les études portent sur la physiologie sexuelle, les problèmes de fertilité, le phénomène de gémellarité et le passage transplacentaire. En neurophysiologie et neuropsychophysiologie, le singe est l'animal de choix pour l'étude des processus mettant en jeu de hauts niveaux d'intégration tels que le sommeil et le comportement.

A tout cela s'ajoutent les possibilités de recherches sur la nutrition (malnutrition, athérosclérose, régime de Taylor), l'endocrinologie et la chirurgie expérimentale.

En cancérologie expérimentale, leur rôle est déterminant dans les études d'oncogénèse virale ou chimique, d'induction de tumeurs par greffe ou par injection de virus. Ils contribuent en outre, aux recherches sur l'environnement (pollution, effets indirects des agressions sonores ...), et on envisage de les utiliser comme substituts d'organes. Viennent enfin les études physiologiques et pharmacologiques sur le terrain, au même titre que l'écologie ou l'éthologie, rendues possibles avec la miniaturisation des télémessures, et l'implantation des microcapteurs et des éléments de transmission correctement supportés par l'organisme.

2.3. - PLACE DU MACAQUE CYNOMOLGUS DANS LA RECHERCHE : (49) (60) (100) (119)

Le singe de la recherche médicale est habituellement le Rhésus. C'est le résultat du hasard historique et de la tradition. Mais ces dernières années, de nombreux facteurs ont contribué à l'introduction d'autres espèces dans les laboratoires, notamment du macaque cynomolgus.

Il convient de rappeler ici que ce singe est très hautement susceptible aux entérites avec un taux de morbidité pouvant atteindre 60 %. Les germes les plus fréquemment en cause sont *Salmonella* sp, et *Shigella* sp. lequel donne une diarrhée hémorragique. La diarrhée s'accompagne d'anorexie et de déshydratation. Elles se contractent généralement dans la semaine de l'arrivée avec des cas récurrents dans les 4 ou 5 semaines.

L'infestation pulmonaire par *pneumonyssus simicola* est fréquente mais elle ne provoque aucun signe clinique.

L'herpès virose B semble être limitée au Rhésus dans les conditions naturelles ; toutefois, le macaque cynomolgus en contact avec lui peut le contracter.

Parmi les parasitoses intestinales, *Oesophagostomum apiostomum* est commun chez ce singe et est probablement la cause première des diarrhées et mortalités. Il donne un aspect nodulaire au gros intestin des animaux infestés. *Strongyloïdes intestinalis* entraîne une hyperplasie lymphoïde dans le jejunum et une éosinophilie généralisée. Un nématode trichostrongyloïde, *Nochtia Nocti* provoque la formation d'une masse tumorale dans la paroi gastrique. Tandis que *Gongylonema* infeste l'oesophage causant peu ou pas de réaction tissulaire.

ABERLE (1945) rapporte que 25 % des cas de malaria chez le singe crabier sont dûs à *Plasmodium inui*, *P. cynomolgi* et *P. knowlesi*. Ce dernier provoque une infection rapidement fatale chez les Macaque Irus de Malaisie et du Cambodge, alors que ceux des Philippines ne sont pas ou peu atteints par une parasitémie chronique. Les schistosomes, enfin, créent des dégâts hépatiques considérables chez les animaux importés des îles Philippines, constitués par les granulomes qui entourent les oeufs.

Le macaque *Cynomolgus* sert principalement à l'étude de la pathogénicité de la poliomyélite car l'évolution de cette maladie chez cette espèce reflète celle de l'homme. Ce singe a été un inappréciable outil pour étudier la multiplication des virus de la poliomyélite dans les tissus du tractus intestinal, la localisation de ces agents et l'invasion du système nerveux central.

Il est largement utilisé pour les contrôles de neuro-virulence des vaccins. (exemple : L'Institut MERIEUX utilise 1500 à 2000 singes par an).

La résistance de cette espèce à la tuberculose favorise son utilisation dans les études à long terme telles que la malnutrition, la cancérologie expérimentale, la physiologie et la reproduction.

Sa valeur dans les recherches effectuées sur le développement embryo-foetale n'est pas négligeable. Rappelons à ce sujet la présence d'anticorps rubéoliques dans le sérum de certains animaux et que l'infection expérimentale avec le virus de la rubéole a permis de préciser la pathogénicité de cette maladie. Il en est de même pour la syphilis qui n'infecte apparemment pas les simiens dans les conditions naturelles. *Treponema pallidum* extrait d'un chancre pénien humain, induit une infection expérimentale après inoculation.

La fréquence de la malaria chez le Macaque *Cynomolgus* permet d'expérimenter sa thérapeutique sur cette espèce.

Outre la possibilité de servir de modèle à des maladies humaines, il constitue un bon animal d'expérience pour la recherche concernant la perméabilité et l'hémodynamique du placenta humain, d'une part, et l'endocrinologie de la gestation d'autre part.

Vient ensuite sa contribution dans les recherches pharmacologiques et toxicologiques. Le développement des techniques de laparoscopie a ses applications dans les études de l'ovulation et de la gestation, mais aussi dans la recherche de l'efficacité des composés anti-conceptionnels et spécialement dans les études des effets tératologiques de diverses substances à des moments précis du développement embryonnaire.

En raison de la structure de la bouche ressemblant étroitement à celle de l'homme, excepté le fait que les dents sont beaucoup plus petites ainsi que les structures de soutien correspondantes, ces animaux ont été utilisés dans les implantations dentaires plastiques. *Papio doguera* semble néanmoins être plus adapté. Signalons aussi sa possible contribution dans les recherches ophtalmologiques.

La similitude des groupes sanguins avec ceux de l'homme ainsi que la détermination génétique des protéines sériques et des différentes hémoglobines, suggèrent son utilisation pour élucider les valeurs sélectives des variations observées chez l'homme (BECKMAN 1963, JOLLY et BARNICOT).

Pour terminer, disons que des recherches écologiques et éthologiques peuvent être poursuivies chez le Macaque *Cynomolgus*.

TROISIEME PARTIE

REPRODUCTION

1 - RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

Une étude histologique des appareils reproducteurs mâle et femelle a été effectuée sur 8 macaques Fascicularis (4 mâles et 4 femelles) de 3 à 8 ans. Nous nous sommes attachés à dépister l'existence de différences fondamentales dans la structure histologique du singe et de l'homme en utilisant des techniques usuelles.

Après sacrifice, les animaux sont perfusés au formol et des prélèvements de l'appareil génital sont réalisés. La fixation est faite à l'eau physiologique formolée et l'inclusion à la paraffine. Ensuite, les coupes (au microtome à 5 microns d'épaisseur) sont colorées à l'hémateine - phloxine - safran.

Les examens effectués ont permis de montrer que la structure histologique des différents organes est identique à celle de l'homme.

1.1. - APPAREIL REPRODUCTEUR FEMELLE : (42) (62) (101)

1.1.1. - L'appareil génital externe :

Chez les Cercopithécoïdea (62), le perineum ou peau sexuelle est bien développée. C'est une épaisse surface de peau, grise ardoise, pigmentée, bien vascularisée, délimitée dorsalement par la base de la queue, ventrolatéralement par les callosités ischiatiques et ventralement par la voûte pelvienne. Elle subit une turgescence oedémateuse cyclique qui reflète l'activité ovarienne. Chez *Macaca irus*, ce gonflement cyclique est mou, non lobulé et rarement étendu latéralement. La pleine coloration n'est atteinte qu'après la puberté (101). C'est un caractère sexuel secondaire.

Le vestibule du vagin en forme d'entonnoir est légèrement replié ventralement par rapport à l'anus. A son niveau s'ouvre l'urètre comme chez la plupart des mammifères.

Le clitoris, localisé dans la commissure ventrale du vestibule est un tissu érectile couvert par un épithélium stratifié.

Chez les Catarrhiniens, les grandes lèvres de la vulve font souvent défaut. Entre les replis labiaux qui représentent les petites lèvres, le "rima pudendi" apparaît comme une fente irrégulière avec des côtés plissés pendant le calme de la peau sexuelle, mais devient une

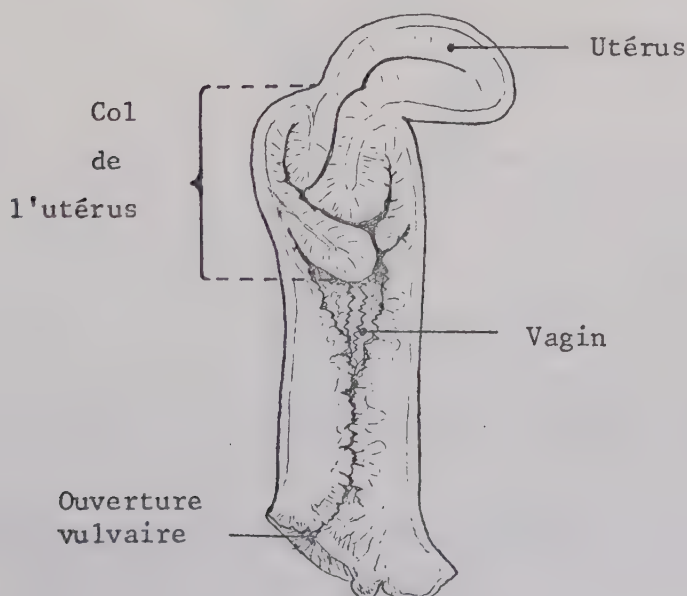
fente profonde avec des parois lisses étendues de l'anus au clitoris pendant la turgescence.

1.1.2. - Les organes internes : (42) (62)

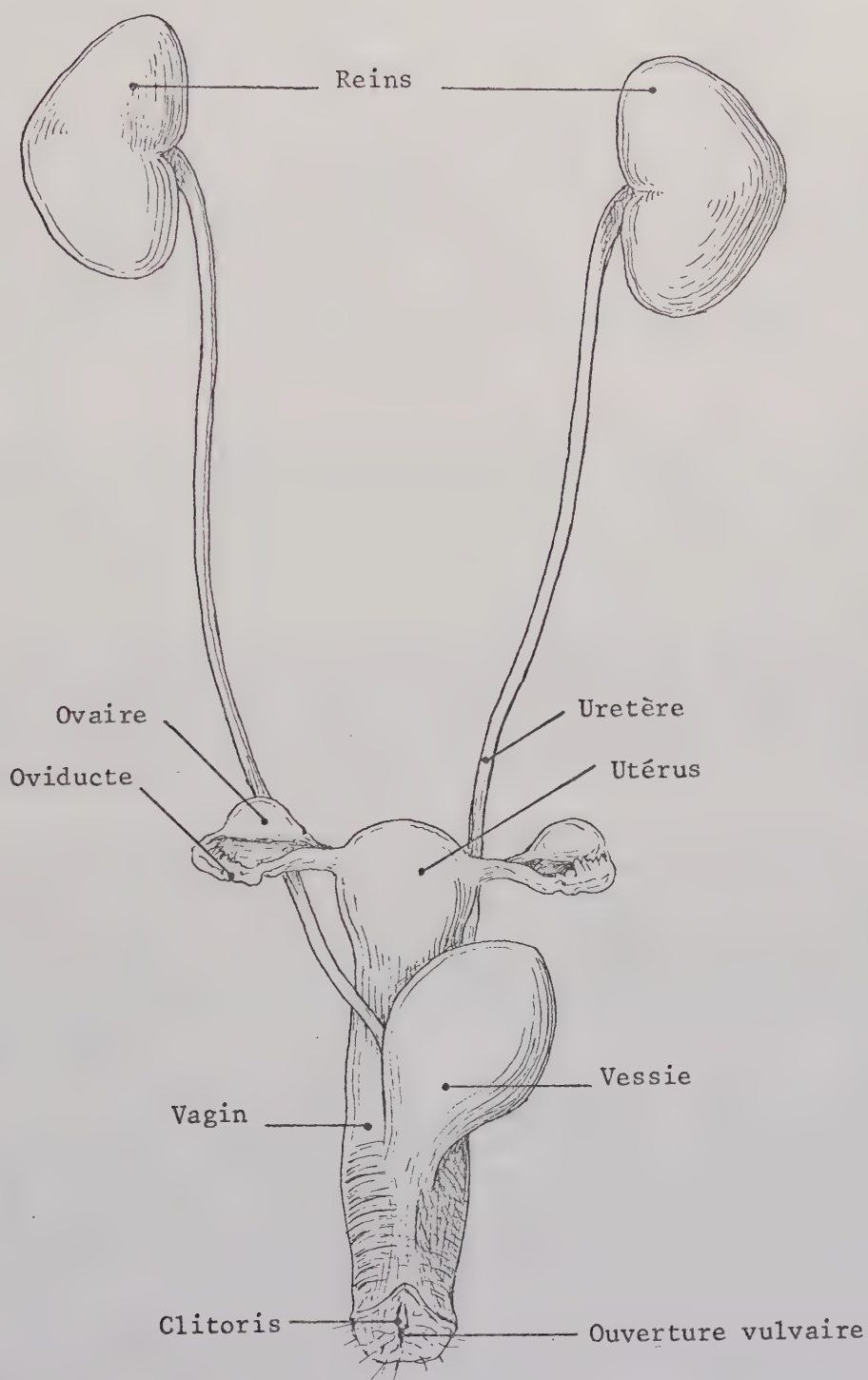
Les ovaires, situés de chaque côté de l'utérus, sont petits, ovales ou fusiformes et aplatis latéro-latéralement. Ils sont attachés par la face dorsale au ligament large par une courte mésovarium, à l'utérus par le ligament ovarien et aux oviductes par la fimbria ovarienne. Chez les Catarrhiniens, ils sont cachés crânialement dans un repli en forme de coiffe dérivé du mésosalpinx.

L'oviducte est un tube à paroi épaisse, circonvolutionné qui prend origine au bord latéral de l'utérus, à la jonction du fundus et du corps utérin. De l'ovaire à l'utérus, on lui reconnaît 3 portions : l'isthme, l'ampoule et l'infundibulum (ou fimbria). Il est supporté par un mésosalpinx inférieur et un supérieur.

L'utérus, localisé dans la cavité pelvienne est du type simplex. Il se divise en quatre parties : le fundus, étendu de la partie antérieure de l'utérus à la jonction utéro-tubaire, le corps musculéux occupant la presque totalité de la cavité, l'isthme et le col. Chez *Macaca Fascicularis*, les fornix dorsaux sont plus profonds que le fornix ventral et la lèvre cervicale dorsale est plus épaisse que la lèvre ventrale. L'orifice cervical externe ressemble à une fente, laquelle est située plus près du fornix ventral. Le canal cervical présente une courbure dorsale et une ventrale vers le milieu du col. Les replis de l'épaisse muqueuse cervicale forment des crêtes dont une principale et deux plus petites sur le plancher du col et une dorsale qui est parfois absente. Les cryptes muqueuses sont denses et profondes.



Tractus génital Femelle : coupe longitudinale



Appareil génital Femelle : vue ventrale

1.1.3. - Ultrastructure de surface du tractus reproducteur femelle : (43) (44)

L'épithélium du tractus reproducteur femelle joue un rôle majeur dans la sécrétion des fluides de l'oviducte, de l'endomètre et du col qui sont importants pour la survie et le transport des gamètes. HAFEZ (1973) en a fait l'étude chez macaca Irus, à mi-cycle. Le modèle d'organisation tissulaire varie selon le segment envisagé. Cet auteur rapporte l'existence de deux types cellulaires de base : les cellules ciliées dont les kinocils chevauchent la surface convexe des cellules sécrétoires non ciliées. Ces dernières sont couvertes de microvillosités sécrétoires qui présentent des jonctions complexes entre les cellules adjacentes. Ces microvillosités sont simples, composées ou ramifiées, et minces, uniformément épaisses ou légèrement en forme de massue. L'ultrastructure de surface varie dans les différentes régions du tractus et ces variations résident dans la proportion relative des deux types cellulaires.

Dans l'oviducte, la proportion de cellules ciliées diminue progressivement de l'infundibulum à l'isthme. Isolées ou groupées, elles sont disposées en file ou en mosaïque. L'organisation tissulaire de l'épithélium et la morphologie de surface des cellules sécrétoires varient aussi dans les différentes parties de l'oviducte.

L'endomètre lisse présente quelques replis muqueux et les orifices des glandes endométriales y sont apparents. Les espaces inter-cellulaires ainsi que les pores émergent fréquemment de la surface cellulaire convexe endométriale. Les cellules ciliées isolées sont dispersées parmi les cellules sécrétoires dont les microvillosités sont plus rondes et plus courtes que celles de l'oviducte.

Les cryptes creusées dans le stroma cervical rendent sa surface irrégulière et leur orifice est bordé par des cellules disposées en colonne. Les microvillosités des cellules sécrétoires sont de forme irrégulière et reliées de façon complexe. Le pourcentage de cellules ciliées varie dans les différentes régions du col, avec une valeur moyenne de 15 % chez le macaque Cynomolgus. Elles sont isolées ou groupées, contiennent peu de granules cytoplasmiques et leurs kinocils sont bien développés.

La morphologie de surface de l'épithélium squameux du vagin est très différente de celle de l'épithélium du reste du tractus reproducteur. Les cellules y sont aplaties et indistinctes avec une surface nucléaire en saillie. L'ultrastructure de surface de l'épithélium varie d'ailleurs dans les différentes régions du vagin. Chez macaca Irus, les orifices des glandes vaginales sont visibles.

La signification fonctionnelle de la morphologie de la surface sécrétoire est bien établie. Elle est reliée aux processus de transport des gamètes. Le mucus cervical est responsable de la rétention et de la lente progression des spermatozoïdes à travers le col. La disposition des cellules ciliées du col et le battement rythmique de leurs kinocils vers le vagin créent un alignement des micelles de mucus qui constituent des sentiers pour la progression des spermatozoïdes vers l'utérus. Rappelons enfin que le revêtement épithélial du col utérin varie avec

le stade du cycle et l'intervalle de la copulation, et que ces variations tiennent principalement au nombre de cellules ciliées et à la différence de sensibilité des cils aux taux sanguins en oestrogènes et progestérone.

Chez le macaque, il semble que le col est le principal réservoir de spermatozoïdes et il est possible qu'il agisse comme sélecteur de sperme pour éviter le transport de spermatozoïdes anormaux et inactifs dans l'utérus.

1.1.4. - Placentation : (29) (40) (83) (88) (89)

Le placenta est discoïde et décidué et la placentation est du type hémochorial.

Le sang maternel gagne l'utérus gravide principalement par les artères utérines qui se ramifient pour donner des arcades artérielles destinées à irriguer les zones d'insertion placentaires. L'apport sanguin par les artères utéro-ovariennes est peu important. Le reflux veineux utérin semble se faire en bonne partie par les troncs veineux drainant la partie supérieure du corps utérin.

La circulation foeto-placentaire se fait par le cordon ombilical qui renferme deux artères et une veine ombilicale à trajet spiralé.

L'ultrastructure des villosités chorioniques montre chez macaca Irus, comme chez la femme, les trois couches caractéristiques de la membrane hémochoriale placentaire, à savoir les dérivés du trophoblaste (cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste de la couche résiduelle de Langhans), le stroma conjonctif et la paroi endothéliale des capillaires foeto-placentaires. La surface du syncytium baignant dans le sang maternel circulant dans l'espace intervillitaire est couvert d'innombrables microvillosités dont le nombre diminue les deux derniers mois de la gestation. La microvillosité apicale couvrant les bords du syncytiotrophoblaste persiste chez ce singe même au terme de la gestation. De nombreuses vésicules pinocytotiques sont trouvées près de la base des microvillosités. Cette ultrastructure montre donc la liaison physiologique active maternelle et foetale qui s'établit le long de toute la surface externe du cytoplasme syncytiotrophoblastique, comme chez la femme. Cette similarité rend possible l'utilisation de cette espèce dans les recherches sur la perméabilité et l'hémodynamique du placenta humain.

1.1.5. - Glandes mammaires : (62)

Les simiens possèdent une paire de glandes mammaires pectorales situées au niveau du troisième espace intercostal. Elles comptent deux à dix canaux galactophores, et varient en couleur du rose au rouge brillant. Elles sont formées de tissu aplatis richement vascularisés, qui sont si minces sous la peau qu'elles sont difficilement palpables chez les femelles vides ou même au début de la gestation. Les lobules des alvéoles sont supportés par un stroma conjonctif et sont reliés par des canaux collecteurs s'irradiant à partir des mammelons. Les glandes deviennent élargies et les alvéoles sont distendues après le part.

1.2. - L'APPAREIL REPRODUCTEUR MALE :

1.2.1. - Les testicules :

Ils sont scrotaux et rétropéniens (96), et suspendus par un long mésorchium. La descente testiculaire s'effectue toujours avant la maturité sexuelle (101). Le volume des testicules n'aurait pas de rapport avec la taille de l'animal. De récentes études sur les macaques ont montré que la dimension des testicules peut ne pas être constante durant la vie adulte. C'est ainsi que chez le Rhésus, la dimension des testicules et la spermatogénèse obéissent à un cycle saisonnier et n'atteignent leur complet développement qu'à la saison annuelle de reproduction. Le processus de spermatogénèse est absolument similaire chez tous les mammifères.

1.2.2. L'appareil génital externe : (83)

Le pénis est suspendu dans un fourreau cutané, le long de la ligne ventrale de l'abdomen. Comme chez la plupart des mammifères placentaires, le pénis de presque tous les Primates contient dans sa partie distale le baculum ou os pénien, qui manque chez l'homme, quelques Toupayes, les Tarsiers et les singes laineux. Il mesure 10 à 12 mm et son extrémité proximale est élargie. Le pénis du singe crabier est petit avec un gland arrondi en forme de bouton (Napier).

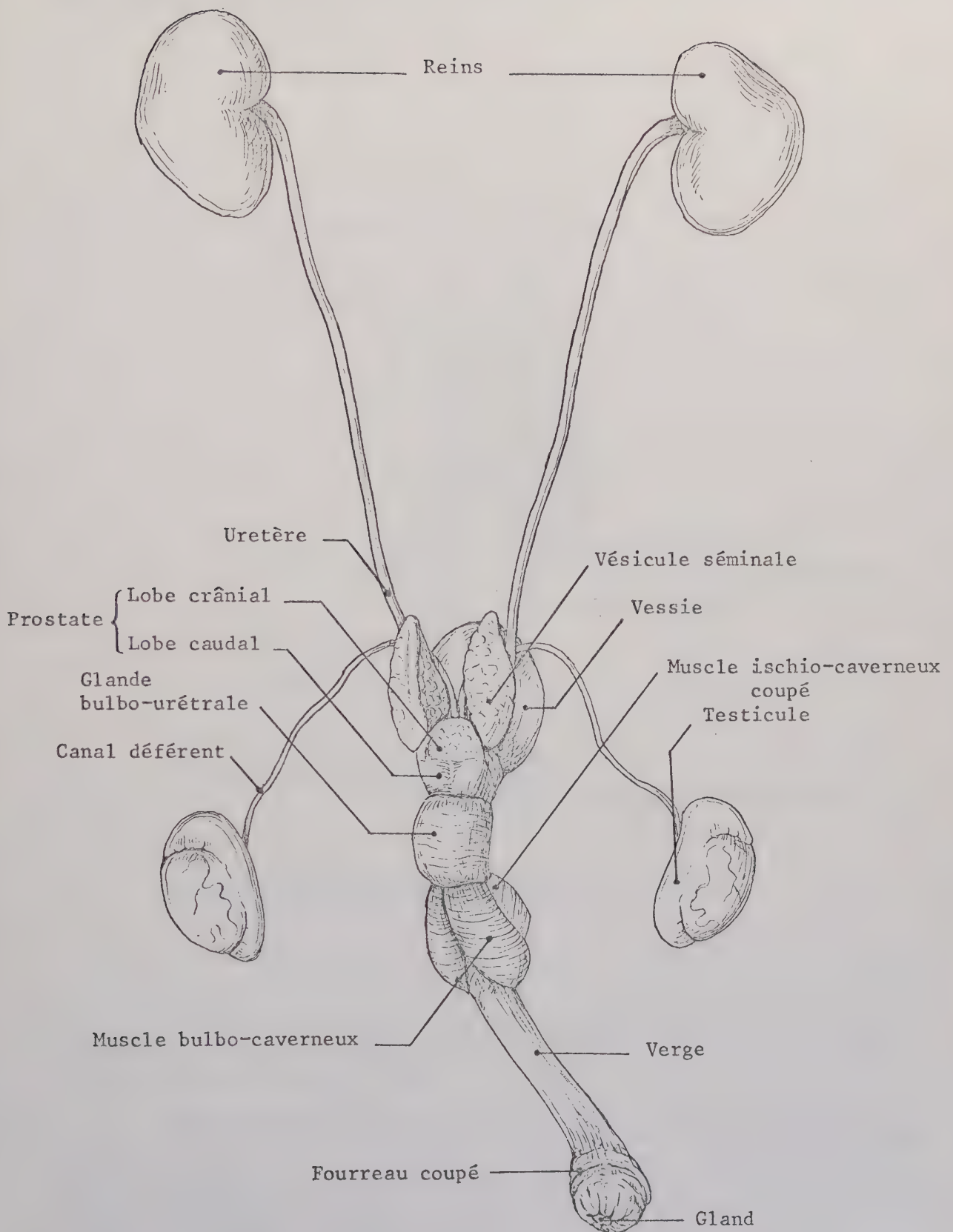
La peau sexuelle, notée chez la plupart des singes du vieux monde, est peu marquée, voire absente chez le mâle de cette espèce.

(voir page suivante le dessin de l'appareil génital mâle)

1.2.3. - Les glandes accessoires : (96) (117)

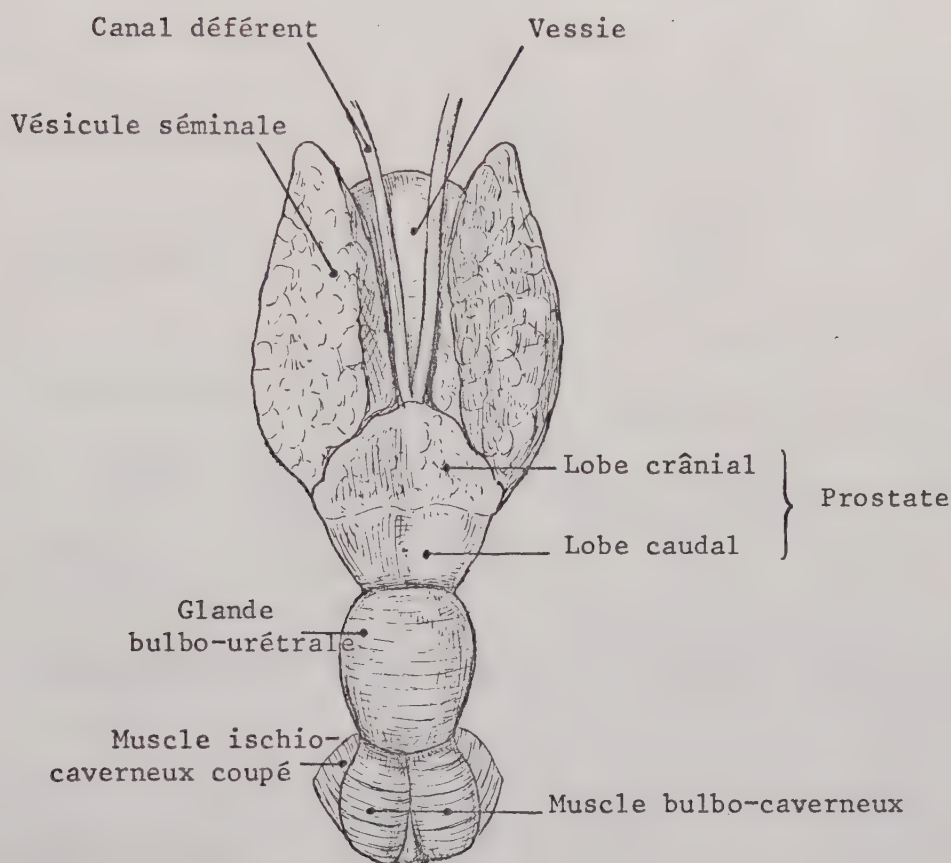
Les glandes intra et périurétrales (glandes de Littré) sont présentes chez les Primates, ainsi que les grosses glandes bulbo-urétrales (ROBERTS J.A. et SEIBOLD H.R.).

La prostate est divisée en lobes crânial et caudal (LEYDIG 1850, OUDEMANS 1892, MIJSBERG 1923). Le lobe crânial est l'homologue du lobe moyen, et la commissure postérieure et le lobe caudal sont les homologues des lobes latéraux de l'homme. Ces lobes diffèrent macroscopiquement, histologiquement et aussi fonctionnellement comme VAN WAGENEN l'a montré chez *Macaca Mulatta*. Le lobe crânial apparaît, sur une vue dorsale, plus faire partie des vésicules séminales que de la prostate. Le lobe caudal est formé d'un tissu compact et sa surface est lisse, alors que le crânial est lobé superficiellement, tel qu'il semble être constitué de tubules de même dimension que ceux des vésicules séminales.



Appareil génital mâle : vue dorsale

Le lobe crânial de la prostate contribue à la sécrétion nécessaire pour la coagulation de la semence.

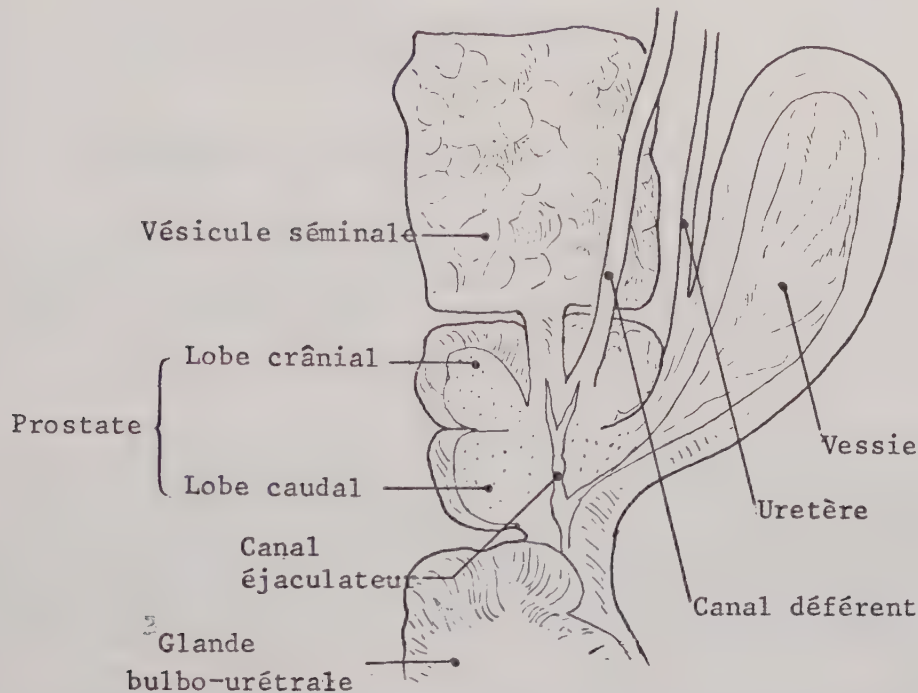


Tractus urogénital du mâle adulte : vue dorsale

Le dessin ci-après montre les rapports entre les vésicules séminales, le canal déférent, les deux lobes de la prostate, le canal éjaculateur et l'urètre. (117)

Les canaux déférents et les canaux des vésicules séminales s'unissent en un court canal éjaculateur chez les singes du vieux monde. L'urètre prostatique se dilate pour former le sinus prostatique dont la paroi postérieure en saillie forme le "veru montanum", de part et d'autre duquel débouchent les canaux éjaculateurs. Entre les deux s'ouvre l'utricule prostatique qui ne contient pas de glandes chez les macaques.

La prostate des Primates, comme chez l'homme, a un fort contenu de phosphatase acide dont la quantité varie avec l'activité fonctionnelle de la glande et aussi avec la maturité (MANN).



Tractus urogénital du mâle adulte : coupe longitudinale

2 - PHYSIOLOGIE SEXUELLE

2.1. - LES DIFFERENTES PHASES DE LA VIE ; (82) (101)

La tendance évolutive des Primates à prolonger chacune des grandes périodes de leur vie est manifeste. La période de vie infantile se termine avec l'apparition des premières dents permanentes. Pendant la période juvénile, on assiste au remplacement de la dentition de lait. L'âge adulte est caractérisé par la présence de toutes les dents permanentes, tandis que la croissance générale se fait plus lentement. Chez ces macaques, la croissance est terminée à l'âge de 10 ans chez le mâle et 6 ans chez la femelle (SPIEGEL A. 1954 & 1956)

Des observations en captivité ont donné les éléments suivants chez les macaques (82) :

↳ Durée totale de vie	28 ans
↳ Période infantile	1,5 ans
↳ Période juvénile	6 ans

- Période adulte 20 ans
- Période sénile 1 - 2 ans
- Période de reproduction de la femelle : 19 ans

En fait, le tableau de diagnose de l'âge proposé par BOWEN et KOCH (1970), donne une durée de 8 mois pour la vie infantile et 3,2 ans pour la période juvénile chez le Macaque Cynomolgus, si l'on se réfère aux définitions de ces phases.

2.2. - LA PUBERTE : (62) (65)

La maturité sexuelle est atteinte à 4,2 ans chez le mâle et 4,3 ans chez la femelle. LANG (1967) donne cependant un âge de puberté plus précoce, autour de 2,5 ans - 3 ans chez la femelle pour les colonies gardées en captivité (65). Parmi les nombreux facteurs qui peuvent influencer l'âge de la puberté, figurent en effet l'environnement, la nutrition et la sélection.

Chez Macaca Irus, la puberté est marquée par le début de turgescence cyclique de la peau sexuelle, la première menstruation et le développement des glandes mammaires. Après le premier écoulement menstruel, s'installe généralement une période de stérilité adolescente, caractérisée par des irrégularités du cycle, des cycles anovulatoires et un taux d'avortement élevé. Cette période varie selon les individus de 3 mois à 2 ans (65).

2.3. - LE CYCLE ANNUEL DE REPRODUCTION DU MACAQUE CYNOMOLGUS : (38) (62) (65) (113)

Comme chez les autres espèces de macaques observées dans la nature, la reproduction suit un rythme annuel chez macaca Irus. Dans un groupe donné, ce rythme semble avoir une certaine constance, mais des différences notables dans le début, le maximum et la fin de la saison de reproduction sont observées d'un groupe à l'autre.

2.3.1. - Saison des naissances :

Les naissances ne se répartissent pas uniformément tout au long de l'année ; le taux de naissances atteint un maximum à la fin de l'été (Août à Octobre) et décroît progressivement pour atteindre son minimum en Avril-Mai.

2.3.2. - Période de conception :

Par déduction, en comptant 6 mois de gestation en moyenne, la période maximale des conceptions se situe du mois de Février au mois d'Avril.

Deux groupes de facteurs, les uns endogènes et les autres exogènes, semblent influencer le rythme annuel de reproduction. KAWAI, AZUMA et YOSHIBA attribuent aux caractéristiques génétiques et morphologiques propres à chaque troupe, les influences endogènes. Les seconds

sont représentés par les facteurs de l'environnement tels la température, la lumière, l'humidité, la végétation ... La décroissance de la longueur du jour et de la température et une forte précipitation jouent un rôle prédominant sur le déclenchement de la saison de reproduction (M. et B. MAC ROBERTS 1966). L'intervention des différents facteurs sur les cycles reproducteurs est encore mal connue. Toutefois, on sait que, en captivité, les macaques tendent à perdre cette limitation saisonnière sous l'influence d'un certain nombre de facteurs tels qu'une nutrition régulière, une température stable, le confinement dans un espace restreint et des conditions sociales artificielles.

Les naissances deviennent alors maximales de Février à Juillet et la période de conception maximale s'élargit d'Août à Janvier (111).

2.4. - RECEPTIVITE SEXUELLE :

La durée de la réceptivité sexuelle ou oestrus varie suivant les espèces. Elle est de 11 jours chez *macaca fascicularis*.

2.5. - LE CYCLE MENSTRUEL : (62) (72) (101) (113)

A la puberté, l'activité génitale devient continue tout au long de l'année et décrit un cycle approximativement mensuel. Comme chez la femme, le cycle menstruel débute par une période de saignement vrai, mais plus ou moins marqué, la menstruation, le premier jour de saignement représentant le premier jour du cycle. Cette révolution cyclique s'accompagne de changements dans les organes sexuels, lesquels sont contrôlés par les hormones gonadotropes (F.S.H. et L.H.) et gonadiques (oestrogènes et progestérone). Le cycle comporte deux phases : la phase folliculaire à la fin de laquelle les femelles sont généralement réceptives et la phase lutéale suivie par la menstruation. La longueur moyenne de la première phase est de $14,1 \pm 3,1$ jours et la seconde $17,3 \pm 5,8$ jours (72) (95). L'ovulation se produit entre ces deux phases du J₁₂ au J₁₇ (FUJIWARA et IMAMICHI 1966).

2.5.1. - Durée du cycle :

De nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème.

2.5.1.1. - La menstruation

Généralement, un flux important était observé les deux premiers jours du cycle, suivi par un écoulement invisible ou faible (84). Toutefois, une phase occulte qui dure 1 à 3 jours peut précéder le saignement évident chez un petit nombre d'animaux. On le détecte par un écouvillonnage et (ou) un frottis vaginal journalier (72).

Les menstruations s'étendent de 1 à 8 jours avec 90,7 % des cas entre 1 et 4 jours. Les variations observées seraient dues à la fréquence et à la méthode d'examen du flux. KERBER et REESE rapportent une durée moyenne de menstruation de 2,6 jours (61), VALERIO et Coll. 3,9 jours (113), MAC DONALD 4,2 jours (71), NAWAR et HAFEZ 3 à 4 jours (84), et JEWETT et DUKELOW 2,8 jours (58).

Le flux menstruel a été classé comme léger, modéré ou abondant pour faciliter la détermination du moment optimal de l'accouplement. VALERIO et al. (1969) ont rapporté que le mode de longueur des menstruations où les conceptions ont lieu est de 3 jours et que les conceptions surviennent rarement après un flux supérieur à 7 jours.

2.5.1.2. - Durée du cycle menstruel :

Un cycle menstruel va du premier jour de saignement au début de saignement du cycle suivant.

D'après les études menées par KERBER et REESE, les cycles vont de 9 à 339 jours. La longueur du cycle est éminemment variable selon les auteurs. Aux variations individuelles s'ajoutent les variations résultant d'une méconnaissance de la menstruation.

Auteurs	Durée moyenne du cycle (en jours)
Corner 1932 (16)	35
Spiegel 1950	28
Fujiwara et al 1967 (33)	28,5
Kerber et Reese 1969 (61)	47,2
Dukelow 1970	29,6
Mac Donald 1971 (71)	31,3
Nawar et Hafez 1972 (84)	26 à 38
Jewett et Dukelow 1972 (58)	30,8

Toutefois, les investigations de Jewett et Dukelow précisent que 66,4 % des cycles durent 27 à 32 jours.

Chez le macaque *Cynomolgus*, une durée moyenne de $30,8 \pm 4,6$ jours, un médian de 33 jours et un mode de 28 jours semblent recueillir l'accord général des auteurs.

VALERIO (1969) voit une relation entre la longueur du cycle et la conception, laquelle est le plus manifeste pour un cycle de 33 jours. Très peu de conceptions surviennent après un cycle inférieur à 25 jours ou supérieur à 42 jours.

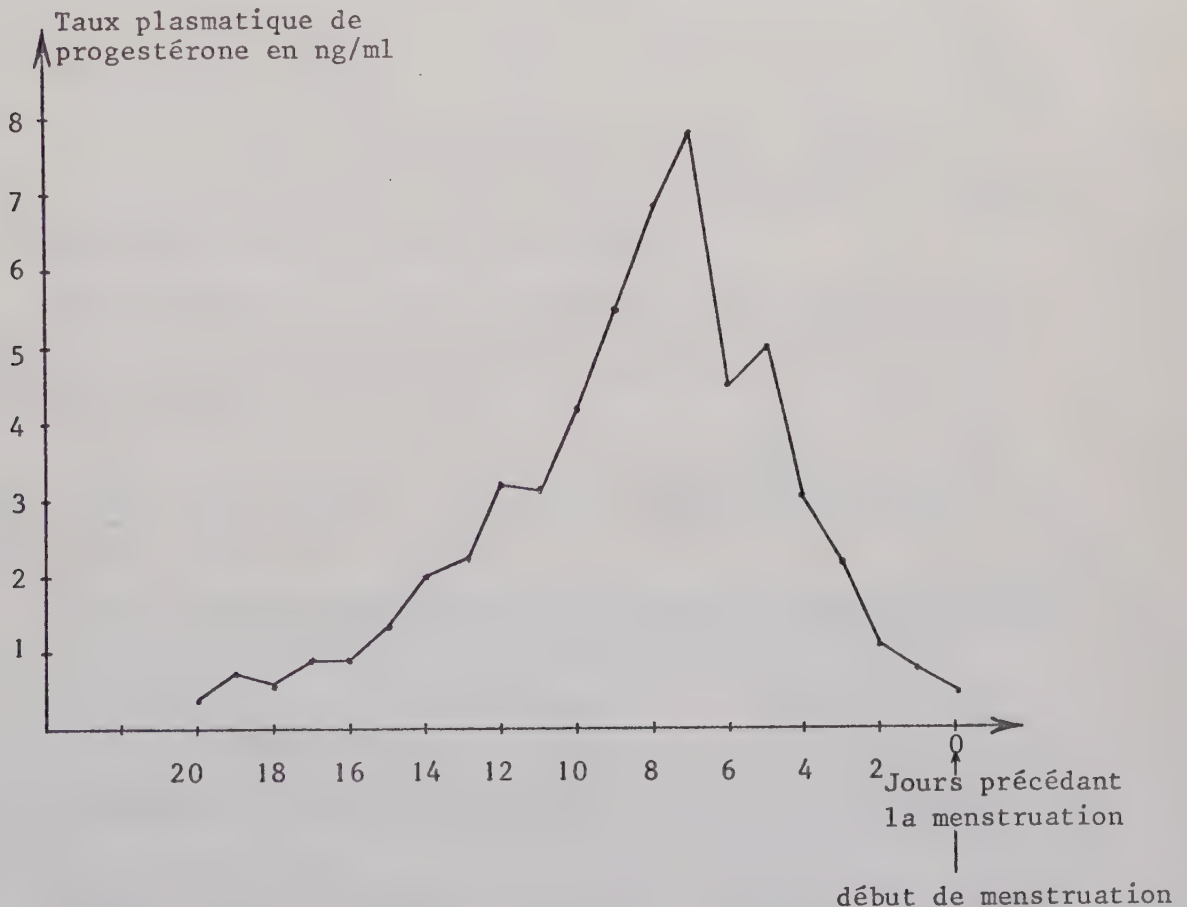
Les cycles supérieurs à 50 jours sont considérés comme période d'aménorrhée, celle-ci pouvant immédiatement précéder les cycles fertiles. En outre, 55 % des femelles ont des cycles réguliers pour au moins 70 % du temps. Il est à noter que durant le pic de conceptions, les cycles menstruels sont légèrement plus courts par rapport à ceux qui ont lieu pendant le pic de naissances.

2.5.2. - Les supports hormonaux : (62) (81) (106)

Les sécrétions d'hormones gonadotrophiques et stéroïdiques chez les Primates non humains les mieux connus, les genres *Macaca* et *Papio*, sont similaires à celles de l'homme, bien qu'il existe des différences qualitatives et quantitatives.

L'excrétion urinaire de F.S.H. s'élève fortement au milieu de la phase folliculaire, mais il n'a pas encore été possible de vérifier s'il y a une augmentation du taux de F.S.H. autour de l'ovulation, comme chez la femme.

Les excrétions plasmatiques de L.H. sont similaires dans les cycles du Rhésus, Babouin et *Cynomolgus*. Une forte décharge de L.H. apparaît à mi-cycle, précédant apparemment l'ovulation (81). Selon KIRTON et al., et MONROE et al., la vague de L.H. est en relation directe avec l'ovulation et survient 24 à 48 heures avant.



TAUX PLASMATIQUE DE PROGESTERONE DU MACAQUE CYNOMOLGUS PENDANT

LE CYCLE MENSTRUEL

Le taux de progestérone dépasse 1 nanogramme par ml de plasma environ 15 jours avant le début de la menstruation chez macaca Irus, avec un pic de 7,8 ng/ml observé 7 jours avant la menstruation. Ce taux tombe en-dessous de 1 ng/ml 1 à 4 jours avant l'écoulement menstruel (87).

Le taux circulant de progestérone est plus bas chez les macaques comparativement à la femme, avec un taux supérieur chez Macaca Irus par rapport à ceux du Rhésus et du singe Bonnet.

2.5.3. - Les supports anatomiques (57) (72) (84) (95)

2.5.3.1. - Les ovaires :

Les ovaires subissent des changements physiques pendant le cycle menstruel. La croissance de l'ovaire est continue et progressive jusqu'à l'ovulation. Au début de la phase folliculaire et à la fin de la phase lutéale, il mesure 7 x 6 x 5 mm, et au milieu de la phase folliculaire 9 x 8 x 5 mm. A la palpation rectale, on note au 10^e jour une nette augmentation de volume et d'élasticité de l'ovaire où le follicule va se développer. Celui qui porte un follicule de DE GRAAF mûr aurait deux fois le volume d'un ovaire en début de cycle. L'observation laparoscopique permet de voir, sur la paroi du follicule en développement, des vaisseaux sanguins étoilés environ 30 heures avant l'ovulation. Un réseau de petits vaisseaux entoure en effet la base du cône folliculaire et un vaisseau plus large traverse le centre du follicule et le divise en deux hémisphères avasculaires, les stigmates. A l'approche de l'ovulation, un stigma saillant se développe.

Après l'ovulation, l'ovaire diminue de moitié, redevient plus ferme et a une apparence hémorragique généralisée avec perte de la vascularisation folliculaire, occlusion progressive des stigmates et lutéinisation (occlusion du follicule).

Au J₂₀ ou J₂₁, de nombreux corps lutéaux à différents stades de développement sont présents, et des cicatrices lutéales des cycles précédents sont visibles sur l'ovaire.

Il n'y a aucune règle d'alternance d'ovulation entre les ovaires et le site folliculaire est sélectionné au hasard.

2.5.3.2. - L'endomètre : (62) (72)

L'endomètre des Primates non humains répond aux hormones gonadiques similairement à celui des autres mammifères pendant le cycle menstruel.

Pendant la phase lutéale, l'endomètre s'épaissit, les glandes deviennent enroulées et sécrètent activement. A la fin de cette période, l'épithélium utérin dégénère, les cellules se desquament et le saignement menstruel survient.

Des changements physiques de l'utérus se produisent parallèlement. D'abord ferme les premiers jours du cycle, l'utérus devient progressivement élastique jusqu'à l'ovulation, après quoi il reprend sa fermeté.

2.5.3.3. - Le col utérin : (30) (62) (72) (84)

Le col utérin ne présente pas de modifications de dimension, ni de consistance, significatives pendant le cycle. Par contre, le fluide et contenu cellulaire du canal cervical et des cryptes glandulaires subissent des changements qualitatifs et quantitatifs ainsi que l'épithélium cervical. La sécrétion muqueuse commence un ou deux jours après la fin de la menstruation et dure dix jours. Le mucus, d'abord trouble à cause de l'abondance de débris cellulaires épithéliaux et d'érythrocytes, devient clair et filant du J₁₀ au J₁₄. Puis, à mi-cycle, la sécrétion cesse.

La cristallisation ou l'arborisation "en feuille de fougère" du mucus cervical, observée sur un frottis a une nature cyclique. Les formations apparaissent dans le frottis deux jours après la cessation de l'écoulement sanguin mais de façon atypique et incomplète. Les formations typiques "en feuille de fougère" ne s'observent que les jours précédant l'ovulation (du J₁₂ au J₁₄ pour les cycles de 27 à 29 jours) et regressent rapidement après l'ovulation.

FERRARI (1964 et 1972) propose de chauffer le mucus sur une flamme d'alcool pendant une minute pour le colorer. De brun sombre après la menstruation, le mucus devient blanchâtre ou brun blanchâtre le jour de l'ovulation et brun ou brun sombre le jour suivant. Ces changements dans la couleur du mucus correspondent aux cycles ovulatoires.

2.5.3.4. - Le vagin : (16) (62) (72) (84)

Les frottis cytologiques vaginaux du macaca Iru étudiés par CORNER (1932) montrent une trace de variation cyclique ; "Les leucocytes tendant à baisser avant le début de la menstruation, augmentent après, tandis que les cellules épithéliales deviennent plus nombreuses pendant la deuxième phase". Le nombre de cellules superficielles et des eosinophiles est maximal autour du J₁₄ pour les cycles de 28 à 30 jours. Toutefois, ces variations ne sont pas suffisamment distinctes pour prévoir le moment de l'ovulation, comme l'ont confirmé FUJIWARA et IMAMICHI (1966).

L'index caryopycnotique du frottis vaginal du macaque Cynomolgus (KPI = pourcentage total de noyaux pycnotiques donné par comptage sur deux lames contenant 100 cellules épithéliales superficielles et intermédiaires) décrit une courbe dont le sommet correspond aux six jours entourant le moment de l'ovulation. La mesure de cet index permet de distinguer un cycle ovulatoire d'un cycle anovulatoire. La concentration en ions chlorures du mucus vaginal et cervical subit aussi des variations cycliques. La courbe présente un pic vers le milieu du cycle avant l'ovulation, sans indiquer de façon précise l'ovulation.

2.5.3.5. - La peau sexuelle : (62) (65) (82) (84)

Elle est très variable avec les individus, mais en général elle est faible, voire absente, chez les femelles âgées et bien prononcée chez les adolescentes. L'état de non gonflement dure de 10 à 15 jours puis la peau sexuelle gonfle et se colore progressivement, atteignant un maximum après 10 jours environ. Un cycle complet de turgescence et de déturgescence dure 32 jours. Chez les adultes, le gonflement de la peau sexuelle n'a aucune signification sur l'ovulation.

2.6. - CYCLE SEXUEL DU MALE : (18) (19) (96)

Une étude récente a montré l'existence d'une variation saisonnière dans l'activité sexuelle du mâle, mais aussi dans les dimensions testiculaires et dans le cycle spermatogénétique chez *Macaca mulatta* et *Cercopithecus aethiops*. Néanmoins, VAN WAGENEN suggère que dans un environnement de laboratoire, l'activité sexuelle tend à devenir continue.

Chez le singe crabier, la topographie des associations des cellules germinales est semblable à celle des autres mammifères. Le cycle de l'épithélium séminifère dure 9,3 jours. DANG (1971) l'a divisé en 8 stades selon la classification de ROOSEN-RUNGE et GIESEL (1950) et ORTAVANT (1958).

2.7. - COPULATION : (36) (77) (101)

De nombreuses intromissions précèdent l'éjaculation chez le singe crabier. Les mâles des Primates sont aptes à reconnaître les conditions endocrines des femelles. Une phéromone olfactive, "le copulin", contenue dans les sécrétions vaginales, le renseigne en effet sur l'état de la femelle et stimule son intérêt sexuel.

2.8. - LA GESTATION :

Elle s'accompagne de menstruation post-implantatoire caractéristique, qui dure plus longtemps que la menstruation cyclique normale. L'implantation a lieu le 4e jour post-coïtum.

2.8.1. - La menstruation post-implantatoire : (20)

Elle se produit du 18e au 26e jour post-coïtum, le délai moyen étant $19,9 \pm 1,5$ jours, et dure 4 à 9 jours.

2.8.2. - Durée de gestation :

Pour préciser la durée de gestation, DUKELOW (1973) a utilisé la Laparoscopie (25). Il détecte alors le moment de l'ovulation en se basant sur les changements caractéristiques dans la morphologie folliculaire et trouve une durée de 164,5 jours $\pm$ 30 minutes. Elle peut toutefois varier de 153 à 179 jours. La durée moyenne généralement admise est de 167 jours :

- Spiegel 1954	167 jours
- Fujiwara et Imamichi 1966	168 jours (35)
- Napier et Napier 1967	167 jours (83)
- Valerio 1969	167 jours (113)
- Mac Donald 1971	165,7 jours (71)
- Jewett et Dukelow 1972	164,4 jours (58)

Sur la base des données présentées antérieurement (SPIEGEL 1950, FUJIWARA et al. 1969), une naissance correspondant à une durée de gestation inférieure à 150 jours, sera considérée comme prématurée. Par ailleurs, l'opération césarienne est indiquée quand le terme est passé de 7 à 10 jours.

2.8.3. - Endocrinologie de la gestation : (62) (70) (83) (104) (106)

Il existe chez les femelles gestantes de Primates non humains, la M.C.G. (Monkey chorionic gonadotrophin) dans l'urine et le sérum. Chez Macaca Mulatta, la gestation peut être détectée précocement par l'urine. En effet, la M.C.G. y est présente dès le 12^e jour, atteint un taux maximal entre le 18^e et le 28^e jour, pour décliner à un taux inappréciable le 38^e jour. La M.C.G. est présente dans le sérum entre le 18^e jour et le 35^e jour.

Chez le macaque Cynomolgus, en début de gestation, le taux plasmatique de progestérone décrit une courbe à deux pics, l'un vers le 15^e jour et l'autre autour du 34^e jour, en passant par un minimum entre le 23^e et 25^e jour. Puis, après le second pic, il diminue au taux de 1 à 2 ng/ml. A partir du 45^e jour, le taux de progestérone remonte progressivement et se stabilise à une valeur moyenne de 4 ng/ml les deux dernières semaines précédant le part. Le premier pic de progestérone est probablement dû à la sécrétion d'H.C.G. (ATKINSON et al.) et le 2^e est d'origine placentaire (NEILL et al.). En fin de gestation, la sécrétion par le corps lutéal s'y ajoute. Comme chez la femme, le fœtus métabolise la progestérone et ceci plus chez la femelle que chez le mâle.

MANSON et al. (1971) trouvent une augmentation progressive de l'excrétion urinaire de androst-5-ène-3 Beta, 16 Alpha, 17 Betatriol pendant la gestation. Ils identifient en plus parmi ces métabolites urinaires la dehydroisoandrostérone, androst-5-ène-3 Beta, 17 Betadiol et androstanetriols.

Les oestrogènes sont élaborés chez la femelle gestante par le placenta et les glandes surrénales du fœtus. Les métabolites urinaires oestrogéniques sont représentés par l'oestrone et l'oestradiol, l'excrétion d'oestrone étant la plus importante. De plus, il a été isolé dans l'urine la Delta 5 - 3 Beta-hydroxystéroïde.

2.9. - PARTURITION : (35) (62) (83) (101) (106) (113)

L'imminence de la parturition est annoncée par les changements dans les activités journalières telles que le sommeil, l'alimentation, l'abreuvement, la fréquence de la miction... A l'approche du travail, le bouchon muqueux cervical est expulsé. Normalement, le fœtus des Primates non humains se développe en présentation postérieure, et le retournement ne survient qu'en fin de gestation. La fin de la vie intra-utérine est déterminée par la taille du fœtus, surtout de sa tête dont le diamètre est proche de celui du bassin obstétrical. C'est la raison pour laquelle l'accouchement est si long et difficile. Les os de la tête peuvent heureusement se télescoper légèrement au niveau des sutures. De plus, l'espace entre les os iliaques peut s'élargir grâce à l'extension des tissus au niveau des jointures sacro-iliaques et de la symphyse.

La tête est orientée de telle sorte que son plus grand diamètre passe entre le promontoire et la symphyse pubienne. Le fait que la naissance ait lieu la nuit serait favorable à la survie du nouveau-né. Les mères mangent généralement le placenta et les morts-nés.

Les bébés singes ont très peu de graisse sous-cutanée à la naissance, ce qui les fait paraître maigrichons et très ridés. Ils n'ont pas de dent visibles et leurs yeux s'ouvrent dans les deux heures (SPIEGEL 1954). Le poids à la naissance des mâles est en moyenne supérieur de 20 g. à celui des femelles. Il varie de 230 à 470 g avec une valeur moyenne de 300 g.

Un taux significatif de progestérone (2,6 ng/ml) est encore décelable dans le sérum du Macaque Cynomolgus quelques jours après le part et indique une continuation de l'activité du corps lutéal. La disparition complète de la progestérone n'est donc probablement pas une nécessité pour le travail chez cette espèce.

2.9.1. - Période d'aménorrhée post-partum : (33) (34) (35) (113)

Elle part du lendemain de la naissance au jour qui précède la première menstruation. Elle est généralement plus courte chez les animaux gardés au laboratoire que chez les animaux élevés dans un environnement naturel. Les cycles reprennent un mois après le part si le nouveau-né est enlevé à la mère dès la naissance.

Variations de la période d'aménorrhée selon les conditions d'élevage :

Conditions d'élevage	Durée moyenne en jours	Classe (jours)	Mode (jours)
Laboratoire	124 $\pm$ 49,9	inf. 30 à 240	121 à 150
Environnement naturel	209,2 $\pm$ 80,4	91 à 330	271 à 300
Valeurs combinées	151,1 $\pm$ 79,3	29 à 315	125 à 150

Ces chiffres correspondent à un sevrage entre 91 et 120 jours. Les femelles en état de gestation au moment de leur importation ne reviennent en chaleurs qu'au bout de 6 à 12 mois après le part.

2.9.2. - Cycle menstruel post-partum : (33) (34) (35) (113)

Après le part, le pourcentage de cycles anormaux éventuels diminue progressivement et est inférieur à 25 % après le 4e cycle. Et la longueur du 1er cycle est inversement proportionnelle à celle de la période d'aménorrhée chez les animaux élevés au laboratoire.

Les observations ont montré que 45 % des femelles gardées au laboratoire revenaient en chaleurs pendant la lactation. Ceci s'oppose donc à la théorie de ZUCKERMANN (1931) selon laquelle la période d'aménorrhée est toujours équivalente à la période de lactation.

Cycles post-partum	1er cycle	2e	3e	4e	5e	6e
Valeurs en jours	17-88	22-54	23,94	23-33	20-33	25-34
Durée moyenne (jours)	38,7 ± 16,6	34,3 ± 8,4	32 ± 15,4	28,3 ± 3	27,9 ± 3,4	28,4 ± 2,5
Pourcentage de cycles anormaux (x)	34,5	26,3	11,1	0	0	0

(x) cycles anormaux = cycles inférieurs à 18,6 jours ou supérieurs à 38,4 jours (FUJIWARA et al. 1967)

Les cycles réapparaissent en moyenne 35 jours après le sevrage et 40 jours après une césarienne.

La précocité de la reprise des cycles menstruels peut être, à juste titre, retenue comme critère de choix des femelles reproductrices.

2.10. - LACTATION : (61) (83) (94) (101)

Elle dure en moyenne 14 à 18 mois chez ce singe. Les mécanismes fondamentaux du déclenchement et de l'entretien de la lactation sont semblables à ceux des autres mammifères.

L'alimentation, la séparation ou la mort du jeune, l'âge de la mère et les conditions pathologiques de la mammelle sont autant de facteurs qui affectent la lactation. L'involution des glandes mammaires survient généralement à l'arrêt de la lactation. Les cycles sont irréguliers pendant cette période. Par ailleurs, RAWSON et DUKELOW (1973) n'observaient aucun développement folliculaire chez les femelles allaitantes suggérant alors une inhibition de la sécrétion de gonadotrophine.

2.11. - SEVRAGE : (35) (101)

En milieu naturel, le sevrage se fait de manière graduelle avec une vraie période de pré-sevrage.

Dans les conditions d'élevage en captivité, les nouveaux-nés peuvent être sevrés dès trois mois. Mais une alimentation solide peut être donnée en complément du lait à un mois.

Rappelons ici que le gain de poids est supérieur chez les jeunes nés de mères gardées en cage que chez ceux nés dans leur habitat naturel. Comme chez les hommes, la croissance post-natale et les différents processus de développement progressent plus vite et cessent plus tôt chez les femelles que chez les mâles.

3 - CONTROLE EXPERIMENTAL DE LA REPRODUCTION

Le succès et la rentabilité de l'élevage dépendent en grande partie du savoir faire des éleveurs et des possibilités de contrôle de la reproduction.

3.1. - DETECTION DE LA MENSTRUATION : (4)

Comme nous l'avons vu antérieurement, un écouvillonnage vaginal journalier est nécessaire pour les femelles non gestantes, car le début de la menstruation n'est pas toujours évident. L'importance du flux sera classée selon la grille de notation suivante :

flux marqué	:	+	+	+
modéré	:	+	+	
léger	:	+		
faible				
et nul				

Cette opération sera effectuée par une personne familière, et il n'est pas rare de voir les animaux présenter spontanément leur derrière au manipulateur au bout de quelque temps. Il est d'ailleurs facile de les conditionner à cette posture, lors de la distribution d'un jus de fruit par exemple.

3.2. - DETECTION DE L'OVULATION :

De nombreuses méthodes complémentaires, directes et indirectes, peuvent être mises en oeuvre afin de déterminer le moment de l'ovulation.

3.2.1. - Turgescence vulvaire et turgescence de la peau sexuelle : (4) (113)

Ce sont là des critères trop aléatoires, donc inacceptables, pour déterminer le moment de l'ovulation.

3.2.2. - Longueur du cycle : (113)

La longueur du cycle permet de cerner grossièrement le moment de l'ovulation. Les travaux de VALERIO et al. (1969) nous fournissent un tableau de monte basé sur la longueur des cycles menstruels précédant la monte :

Longueurs des cycles (jours)	Jours d'accouplement dans le cycle
18 - 19	6 - 10
20 - 21	8 - 11
22 - 23	9 - 12
24 - 25	10 - 13
26 - 30	11 - 14
31 - 32	12 - 15
33 - 34	13 - 16
35 - 38	14 - 17

3.2.3. - Température corporelle :

La température a été mesurée par télémetrie chez le Rhésus donnant beaucoup d'indications sur le moment de l'ovulation, mais les enregistrements sont complexes et difficiles à interpréter (BALIN et al. 1969, BALIN et WAN 1968).

3.2.4. - Observations des ovaires : (4) (25) (35) (56) (72)

La laparotomie est une bonne méthode pour observer les ovaires, mais elle n'est utilisable qu'une fois que l'on a grossièrement précisé le moment de l'ovulation car elle crée un traumatisme considérable. La laparoscopie permet de voir le stigma apparaître à la surface du follicule environ 6 heures avant l'ovulation et le corps hémorragique est reconnaissable environ 6 heures après (JEWETT et al. 1971).

La palpation rectale des ovaires a été utilisée pour définir le stade de la maturation folliculaire (MAHONEY 1970), mais l'interprétation des résultats est fort difficile et la manipulation nécessite de l'habitude et du doigté.

3.2.5. - Vérification hormonale : (30)

Chez le macaque Cynomolgus, le taux sérique de L.H. décrit une courbe qui présente un pic, parfois deux. Cette vague de L.H. est en relation étroite avec le maximum de coloration blanchâtre du mucus cervical et précède de 72 heures, coïncide ou survient 24 heures après l'ovulation (FERRARI et al. 1972).

3.2.6. - Autres méthodes : (72) (84)

Nous avons vu antérieurement que le mucus cervical subit des changements quantitatifs et qualitatifs pendant le cycle menstruel, mais seul le modèle de cristallisation du mucus nous renseigne utilement sur l'ovulation. En effet, le frottis de mucus cervical ne montre une arborisation en feuille de fougère typique que les jours qui précèdent immédiatement l'ovulation.

Par ailleurs, le nombre de cellules superficielles et des polynucléaires éosinophiles est maximal autour du moment de l'ovulation sur un frottis cytologique vaginal.

La courbe de l'index caryopycnotique du frottis vaginal présente un pic qui correspond aux six jours entourant le moment de l'ovulation.

Enfin, la concentration en ions chlorures du mucus vaginal est maximale juste avant l'ovulation.

3.3. - INDUCTION DE L'OVULATION : (4) (72) (73)

L'intérêt de l'induction de l'ovulation est évident dans le cadre de l'élevage. Elle prévient en effet le défaut d'ovulation saisonnier, et supprime du même coup le problème de détection de l'ovulation.

Elle combat en outre les cycles anovulatoires dont l'existence a été prouvée par MAHONEY (1970 a), permet d'avancer l'ovulation et dans une certaine mesure d'augmenter le nombre d'ovules libérés. Le citrate de clomiphène (Clomid, Richardson-Merril limited) semble donner des résultats favorables (MAHONEY 1970). Il induit une décharge de L.H. en agissant sur l'hypothalamus. La dose, le moment et le rythme d'administration restent néanmoins à préciser.

D'autres agents inducteurs sont représentés par le groupe des gonadotrophines : P.M.S.G., H.C.G. et H.M.G. (Human post menopausal gonadotrophin) sont utilisables chez les singes qui ont des cycles anovulatoires. Mais l'application de ces procédés rencontre encore des difficultés relevant de l'antigénicité des gonadotrophines humaines chez les singes. De plus, il est difficile de trouver l'équilibre entre le défaut d'effet et la surstimulation, et il se développe un certain état réfractaire après deux ou plusieurs traitements (ROUSSEL et al. 1968). Tout ceci nécessite alors l'utilisation de matériels homologues qui sont très coûteux, et la dose appropriée est à déterminer pour chaque individu.

3.4. - MAITRISE DU CYCLE : (20)

Une étude minutieuse sur la maîtrise du cycle du Macaque Fascicularis par la progestérone faite par DANG (1974), montre qu'il est possible de bloquer le cycle menstruel à n'importe quel moment. Ce traitement permet la reprise du cycle à la période désirée. Une dose journalière de 3 mg de progestérone, administrée par voie sous cutanée pendant 25-26 jours, semble donner les meilleurs résultats. La menstruation réapparaît dans un délai moyen de $4,8 \pm 0,7$ jours après la dernière injection et dure en moyenne $3,5 \pm 0,5$ jours. Les cycles induits, de durée normale, sont par ailleurs plus réguliers. Et le taux de gestation obtenu à la suite du traitement (8 sur 11 femelles accouplées) est supérieur à celui obtenu au cours des cycles naturels (5 sur 12 femelles accouplées).

Ces résultats encouragent à étudier les effets des progestatifs de synthèse, beaucoup plus actifs que la progestérone, qui sont déjà utilisés à grande échelle chez les grandes femelles domestiques pour la synchronisation des oestrus et ont permis ainsi la programmation de la reproduction.

3.5. - DIAGNOSTIC DE GESTATION : (4) (35) (113)

La survenue d'une menstruation autour du 18e jour post-coïtum donne une suspicion (menstruation post-implantatoire).

Dès le 20e jour, le diagnostic de gestation est possible par le test de DELFS (réaction pondérale de l'utérus de rate immature au H.C.G.) et par la méthode d'ovulation induite chez les rates adultes (IMAMICHI et al. 1960).

Une palpation rectale digitale ou palpation transabdominale permet de sentir, après le 25e jour, un utérus nettement augmenté de volume et de consistance plus ferme (utérus non gravide $7,5 \times 1,5$ cm).

Il est recommandé de recommencer cette opération deux semaines après, étant donné la fréquence des avortements (35 %) les deux premiers mois de la gestation.

La pesée mensuelle de la gestante permet de noter l'augmentation nette de poids dans les 80 premiers jours.

A 85 jours, le fœtus est palpable abdominalement.

Enfin, des tests hématologiques permettent de suivre l'évolution de la gestation (vitesse et taux de sédimentation, comptage cellulaire).

D'autres signes plus tardifs accompagnent la gestation tels la diminution de la réceptivité sexuelle, la gentillesse relative de la mère et la coloration de la surface de peau entourant l'appareil génital externe.

3.6. - ANALYSE DE LA SEMENCE : (4) (111) (112) (113) (116) (117)

3.6.1. - Caractéristiques de la semence :

Normes de la semence	Moyenne	Valeurs
<u>Volumé en cm^3 :</u>		
Liquide	0,47	0,05 - 1
Coagulum	0,37	0 - 3
Total	0,83	0,05 - 6
Concentration/ $\text{cm}^3 \times 10^6$	347,25	110 - 1120
Concentration totale $\times 10^6$	486,15	120 - 1680
Motilité	1,62	0 - 4
Spermatozoïdes mobiles %	57	25 - 75
Spermatozoïdes anormaux %	31,73	19 - 66
Spermatozoïdes morts %	25,85	6 - 56

3.6.2. - Collection de la semence :

La collection de la semence se fait soit par masturbation, soit par massage vibreur. Mais la stimulation électrique du pénis ou l'application du courant à l'aide d'une sonde rectale sont les meilleures méthodes. La seconde est de pratique plus délicate car le succès dépend de la dimension de la sonde, de la nature et de l'intensité du stimulus, et de la position de la sonde dans le rectum. Une contention

manuelle est requise pour la récolte. Aucun effet nuisible sur les caractéristiques de la semence n'est entraîné par la récolte sur deux jours consécutifs.

Quelques secondes après l'éjaculation, la semence coagule grâce à la sécrétion du lobe crânial de la prostate et la majeure partie des spermatozoïdes est prise dans la masse du coagulum. La mesure des différentes normes de la semence nécessite alors de libérer les spermatozoïdes du coagulum. Cette libération est obtenue soit par liquéfaction autolytique, soit par liquéfaction enzymatique par la trypsine pendant 30 minutes à 37° (2 % de trypsine et 2,5 % de dextrose dans une solution de RINGER lactatée à 50 %).

3.6.3. - Conservation :

Elle se fait par le froid. La semence est diluée dans une solution de citrate-glycérol et est conservée dans l'azote liquide (- 196°) tel que l'ont montré ROUSSEL et AUSTIN (1967 b). Le taux de récupération des spermatozoïdes serait environ de 50 % après 3 jours de conservation.

3.7. - INSEMINATION ARTIFICIELLE : (4) (112) (114)

L'insémination artificielle surmonte les problèmes soulevés par les mâles peu disposés et supprime les incompatibilités entre les couples. L'insémination est réalisée 4 jours consécutifs, du J 11 au J 14 ou alternés : J 10 - J 12 et J 14. Elle consiste à déposer la semence dans les voies génitales (coagulum liquéfié) à l'aide d'une seringue à tuberculine, la femelle étant renversée sur une table et contenue manuellement. Une étude de la dilution optimale de la semence est en cours afin d'obtenir une concentration adéquate de spermatozoïdes mobiles. Le dépôt intra-utérin de la semence (0,2 à 0,5 ml) s'avère difficile à cause du col tortueux. Le dépôt intravaginal réussit peu et le dépôt intracervical (0,1 à 0,2 ml) donne de bons résultats chez le Rhésus : 20 % de conceptions en intra-utérin, 4,03 % en intravaginal et 19 % en intracervical.

La comparaison des résultats de l'insémination artificielle chez le Rhésus et le macaque Cynomolgus, montre que ce dernier est plus fécond que le Rhésus, tant en insémination artificielle qu'en monte naturelle.

	Macaca Mulatta	Macaca Irus
<u>Inséminations</u> :		
Nombre total	124	54
Nombre de conceptions	5	5
Pourcentage de conceptions	4,03	9,25
<u>Montes naturelles</u> :		
Nombre total	6156	974
Nombre de conceptions	799	183
Pourcentage de conceptions	12,97	18,78

4 - PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

La pathologie générale du macaque *Cynomolgus* ne diffère pas dans ses grandes lignes de celle des autres Primates.

4.1. - MORTALITE PRE ET NEONATALE : (3) (11) (62) (92) (101)

4.1.1. - Mortalité embryonnaire : (62)

L'incidence de la mortalité embryonnaire précoce varie peu chez les Primates non humains. Elle avoisine 35 % chez le singe crabier dans les deux premiers mois de la gestation. Parmi les nombreuses causes signalées, les défauts des oeufs prédominent : préimplantation morphologiquement anormale, segmentations incomplètes de l'oeuf caractérisées par des blastomères nécrotiques, des blastomères embryonnaires ou trophoblastiques déformés ou mal situés et des morulas déformés. Dans la postimplantation embryonnaire, la dégénérescence est marquée par la pycnose cellulaire dans le disque embryonnaire, le placenta et les membranes associées. Viennent enfin les malformations organiques embryonnaires.

4.1.2. - Malformations congénitales : (62)

Le tableau des malformations des autres mammifères se retrouve chez les Primates non humains : anencéphalie, hydrocéphalie, microcéphalie, anophtalmie, hernie diaphragmatique, angiome cutané de la face, "pigmental nevus", hygroma sous dural, cécité congénitale, hermaphrodisme agénèse génitale, malformations rénales, fissuration labiale, fissure palatine ; parmi les défauts squelettiques, les plus fréquents sont le polydactylisme, la micromélie et l'amélie.

4.1.3. - Avortements et morts-nés :

Leur incidence varie avec l'espèce, la saison, les conditions de détention et les maladies infectieuses. Ils sont plus fréquents chez les primipares, chez les animaux gardés en cage par rapport à ceux des parcs, et pendant les rudes mois d'hiver. Le taux d'avortements atteint 4 à 20 % chez le singe crabier mais peut être diminué en évitant les "stress", et celui des morts-nés est environ de 16 %.

4.1.4. - Dystocies :

L'étroitesse du bassin obstétrical comparée à la taille de la tête rend souvent l'accouchement long et difficile. Et il n'est pas rare que le nouveau-né s'asphyxie au cours du travail et que la mère meure d'épuisement. Ajoutons à cela l'existence des anomalies de position utérine, bien qu'elles soient assez rares. Tous les types de dystocies liées à la présentation peuvent être rencontrés notamment dans les cas de naissances prématurées.

4.1.5. - Mortalité péri et néonatale :

L'aptitude à s'adapter au nouvel environnement dépend de facteurs variés. En effet, PRICE et al. (1972) voient une relation directe

entre la durée de gestation, le poids à la naissance, la maturité des tissus et la viabilité extra-utérine.

Ces auteurs, dont les travaux ont porté sur 43 nouveaux-nés séparés de leur mère à un jour et élevés en nurserie, rapportent que la mortalité périnatale (du 1er au 7e jour) relève essentiellement des prématurés. L'immaturité du système respiratoire, la détresse intra-utérine par aspiration de débris et squames amniotiques, la congestion pulmonaire et les maladies virales, bactériennes et parasitaires, en sont les causes majeures.

Les petits, nés à terme ou près du terme, ont une meilleure chance de survie pendant la période périnatale.

Pendant la période néonatale (du 7e j. au 1er mois), la mortalité reconnaît plusieurs étiologies : les traumatismes, la détresse intra-utérine, les hémorragies organiques internes, la congestion pulmonaire et splénique. Un pourcentage élevé de cette mortalité fait suite à une pneumonie, aux septicémies staphylococciques, aux entérites microbiennes, virales et parasitaires. Les facteurs liés à la mère se rencontrent aussi tels le cannibalisme, l'abandon et l'inanition par agalactie.

4.2. - PATHOLOGIE GYNECOLOGIQUE NON INFECTIEUSE :

Il n'est pas question dans cette étude de se borner à la pathologie propre au macaque *Cynomolgus*. Nous essayerons toutefois, dans la mesure du possible, de rapporter les observations faites sur l'espèce considérée.

La pathologie gynécologique des Primates non humains ne diffère pas fondamentalement de celle de l'homme et de nos grandes femelles domestiques. Aussi, nous ne citerons que les éléments pathologiques les plus fréquemment rencontrés.

4.2.1. - Les ovaires :

La condition pathologique ovarienne la plus fréquemment rencontrée est le follicule kystique, mais il n'est pas toujours source de stérilité. Il en est de même pour les kystes simples et les kystes parovariens. Les types tumoraux ovariens des Primates non humains sont similaires à ceux de la femme. Un cas d'infantilisme génital a été signalé chez un babouin adulte.

Conditions pathologiques	Espèces	Nombre de cas
Dépôt minéral	tous les singes	commun
Kyste simple	<i>M. philipinensis</i>	1
Follicules kystiques	toutes espèces	6
Adénocarcinome	<i>M. irus</i>	1
Ovaire indifférencié	<i>M. philipinensis</i>	1

4.2.2. - Utérus et oviducte :

Le prolapsus utérin et cervical est rare. Chez le Rhésus, des cas de dysplasie cervicale, de rupture utérine et de gestation ectopique ont été rapportés, ainsi que des endométrioses. JOACHIMOVITCHS (1930) a découvert chez le singe crabier un cas d'ectopie de l'endomètre se traduisant par une prolifération de tissu glandulaire endométrial à la surface des ovaires.

Les néoplasmes utérins et cervicaux sont assez nombreux :

Organe	Types de tumeurs	Espèces	Nombre de cas
Utérus	carcinome indifférencié	M. fascicularis	1
	myomes	tous les singes	2
Col utérin	adénome	M. fascicularis	1
	polype	genre Macaca	8

4.2.3. - Vagin et appareil génital externe :

Les papillomatoses et les hyperkératoses vaginales sont les plus fréquentes chez les singes.

4.2.4. - Glandes mammaires :

Il existe chez les singes des cancers mammaires spontanés avec métastase généralisée.

4.3. - PATHOLOGIE GYNECOLOGIQUE INFECTIEUSE :

En premier lieu, notons que la rétention placentaire entraîne des infections utérines et que la toxémie de gestation est rare.

4.3.1. - Infections virales :

4.3.1.1. - La rubéole :

Les singes communs de laboratoire sont sensibles au virus de la rubéole. L'infection expérimentale du Macaque Cynomolgus, à différents stades de la gestation, montre que le virus affecte le fœtus et le placenta. Il s'ensuit des anomalies fœtales, des réductions dans les dimensions du fœtus, des mortalités embryonnaires et avortements, et ce, d'autant plus que l'infection est précoce.

4.3.1.2. - Autres maladies virales :

L'action des cytomégalo virus chez les femelles gestantes reste peu connue. On sait toutefois qu'ils sont hautement spécifiques d'espèces.

Le virus du Rous Sarcome induit des tumeurs fœtales quand il est inoculé in utéro. Mais ces tumeurs tendent à disparaître spontanément

après la naissance. L'inoculation intra-veineuse entraîne des avortements et des mortalités embryonnaires.

L'adenovirus du type 12 induit des avortements. Des trachomès sont observés chez les petits après l'infection par les virus du trachome et de la conjonctivite à inclusions, et des cervicites chez les femelles gestantes.

D'autres virus impliqués dans la pathologie de la reproduction de la femme et de certains animaux domestiques restent peu connus quant à leurs effets sur le singe.

4.3.2. - Mycoplasmoses :

Des anticorps anti-mycoplasmiques ont été décelés dans le sérum de plusieurs espèces de Primates et les mycoplasmes isolés de la gorge, nez, rectum et vagin semblent avoir des antigènes communs avec *Mycoplasma pneumoniae*. La pathogénicité de ces micro-organismes pour les singes est pourtant douteuse et leur rôle dans l'étiologie des avortements reste posé.

4.3.2. - Infections bactériennes :

4.3.3.1. - Brucellose :

Elle épargne apparemment les Primates non humains bien que des sérologies positives à *Brucella abortus* soient observées.

4.3.3.2. - Vibriose :

Les publications concernant la pathologie gynécologique des Primates font peu état de la vibriose.

Des anticorps agglutinants vibrio fetus sont détectés sérologiquement mais le tableau clinique diffère de celui des autres espèces animales. On ne note en effet que de l'amaigrissement, des signes de léthargie et une diarrhée chronique.

4.3.3.3. - Leptospiroses :

Chez les singes, elles sont dûes à *Leptospira ballum* et entraînent des avortements et des morts-nés.

4.3.3.4. - Septicémies puerpérales :

Les streptocoques et d'autres bacilles gram négatif sont à l'origine de Septicémies puerpérales.

4.3.3.5. - Stephylococcies :

Le *Stephylococcus Aureus* est à l'origine d'avortements et de mortinatalités. Il provoque avec l'*Actinomycès* sp. des pyomètres aigus.

4.3.3.6. - Syphilis :

Les simiens ne sont pas infectés par *Treponema* dans les conditions naturelles.

4.3.4. - Infections mycotiques :

4.3.4.1. - Candidoses :

Candida albicans est fréquemment recueilli du vagin de *Papio Cynocephalus*, lequel semble très sensible à l'inoculation expérimentale en développant une infection générale.

4.3.4.2. - Actinomybose :

Actinomyces sp. associé à *Staphylococcus aureus* sont responsables d'un pyomètre aigu.

4.3.5. - Infections par les protozoaires :

4.3.5.1. - Trichomonose :

Trichomonas fetus est à l'origine de mortalités foetales, avortements, pyomètre et de stérilité chez plusieurs espèces animales. Il n'a pourtant été décelé que chez un tarsier (*Tarsius carbonarius*).

Trichomonas vaginalis prospère dans le vagin mais ne provoque pas d'altération grave.

Trichomonas hominis, hôte normal de l'intestin du singe, entraîne une infection vaginale.

4.3.5.2. - Toxoplasmose :

Cette maladie semble épargner les Primates non humains.

4.3.6. - Helminthoses :

4.3.6.1. - Schistosomiose :

Chez les singes, *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* et *S. mattheei* sont les plus fréquents.

L'infection expérimentale de macaca fascicularis engendre l'envahissement des tissus par ces vers, avec une certaine tendance à l'autoguérison. Le dépôt des oeufs de Schistosomes dans le tractus génital altère la fertilité.

4.3.6.2. - Filariose :

Tétrapétalonema digitata a été découvert chez des gibbons avec envahissement des ovaires.

4.4. - PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION CHEZ LE MALE :

4.4.1. - Infertilité :

Il existe un gradient de température de l'abdomen au scrotum expliquant le fait que la cryptorchidie puisse influencer sur la fertilité.

La fluctuation de la spermatogénèse avec la saison d'accouplement notée chez les macaques, *Saimiri Sciureus* et *Cercopithecus aethiops* pourrait être en relation avec la position des testicules.

4.4.2. - Cryptorchidie :

Elles sont surtout unilatérales.

4.4.3. - Maladies inflammatoires :

La prostatite et l'urétrite sont assez rares. *Macaca fuscatus* semble très enclin à la tuberculose génitale.

4.4.4. - Néoplasmes :

Ils intéressent surtout la prostate (adénome, carcinome).

QUATRIEME PARTIE

METHODOLOGIE DE L'ELEVAGE

1 - L'ELEVAGE

1.1. - OPPORTUNITES DE L'ELEVAGE DES PRIMATES : (11) (35) (54) (98) (99)

L'opportunité de la création de colonies d'élevage est facile à comprendre. L'augmentation considérable des besoins en singes suffit à l'expliquer. En effet, il est logique de penser que les sources naturelles ne suffiront plus pour satisfaire la demande, même pour les espèces les plus largement répandues. Cette large utilisation des singes menace d'ailleurs la conservation de l'espèce, comme c'est déjà le cas pour le Rhésus. Par ailleurs, l'élevage pallierait à l'irrégularité de l'approvisionnement. Enfin, ajoutons que l'utilisation des animaux sauvages en recherche est irrationnelle car ce sont là des animaux dont on ne connaît ni l'âge, ni la filiation, ni les antécédents pathologiques.

La création de colonies d'élevage est donc indiquée à l'heure actuelle, afin d'obtenir l'indépendance vis-à-vis des sources naturelles et de produire des animaux sains et indemnes de maladies.

1.2. - COMPOSITION DE LA COLONIE : (99)

La recherche biomédicale utilise actuellement 46 espèces appartenant à 20 genres. Le genre macaca vient largement en tête avec 9 espèces. C'est dire le soin particulier qui doit être apporté dans le choix des espèces appelées à composer la colonie en fonction du programme établi.

Les utilisations majeures des Primates non humains ont permis de sélectionner une dizaine d'espèces qui se répartissent comme suit, par ordre d'importance décroissante :

Macaca mulatta, M. Irus, M. nemestrina, M. speciosa, M. fuscata, Papio cynocephalus, Cercopithécus aethiops, Saimiri sciureus, genre Callithrix, genre Saguinus et Aotus Trivirgatus.

1.3. - LES SYSTEMES D'ELEVAGE : (83) (97)

1.3.1. - Les systèmes :

Six systèmes d'élevage principaux sont possibles en matière de Primates.

1.3.1.1. - Elevage en liberté vraie :

C'est une reproduction des conditions de la vie dans le pays d'origine. Les animaux évoluent dans un domaine sans aucune limitation territoriale, ni construction particulière, et se contentent des sources alimentaires naturelles.

On lui reconnaît une variante qui consiste à mettre les animaux dans un terrain présentant des frontières naturelles formées par l'eau ou des barrières terrestres.

1.3.1.2. - Elevage en liberté modifiée :

Le territoire est, dans ce cas, limité par une barrière artificielle construite par l'homme. Des abris y sont en plus aménagés et les animaux reçoivent un apport alimentaire extérieur en complément des sources naturelles.

1.3.1.3. - Elevage en bande :

Dans ce type d'élevage, le nombre d'animaux composant la bande est limité à 50 (Se fait dans de grandes cages circulaires : pour 15 à 25 singes par exemple, cage de 4 m. de diamètre, 2 m. de hauteur avec un sas et un couloir latéral).

1.3.1.4. - Elevage en harem :

Un seul mâle adulte est admis avec un certain nombre de femelles. Respecter le sex ratio qui est de 1 mâle pour 6 à 10 femelles pour *Macaca Irus*.

1.3.1.5. - Elevage par couple

1.3.1.6. - Elevage en cage individuelle

Un système mixte qui allie l'élevage en cage individuelle et l'élevage en bande semble être le plus économique. Les femelles sont alors en bande et le mâle isolé dans une cage de dimensions plus ou moins grandes. Les dimensions sont fonction du nombre de femelles qui y seront introduites au moment voulu pour l'accouplement.

1.3.2. - Choix du système d'élevage :

Outre les considérations économiques, on doit tenir compte dans le choix du système des conditions géographiques et climatiques, ainsi que du programme d'élevage et de recherches établi.

En effet, l'élevage peut se faire soit en plein air, soit en unités fermées ou semi-fermées. En ce qui concerne le macaque *Cynomolgus*, en pays tempérés, l'élevage en unités fermées ou semi-fermées est préférable à l'élevage en plein air.

Par ailleurs, il est impératif de fixer dès le départ la conduite courante des animaux (exercer ou non un contrôle de la reproduction, organisation des montes ...). L'élevage en liberté, forcément multispécifiques, repose entièrement sur la nature. S'il permet des études éthologiques et écologiques, il présente l'inconvénient majeur d'échapper à tout contrôle humain, notamment de la reproduction. En règle générale, les petites cages sont requises si des manipulations fréquentes sont nécessaires. Mais l'élevage en bande ou en harem conviennent aussi assez bien.

1.4. - CONDITIONS DE L'ELEVAGE : (74) (112) (113)

Nous avons vu que, en pays tempérés, l'élevage en unités fermées ou semi-fermées est le mieux adapté au macaque *Cynomolgus*.

En unités fermées, on veillera à ne jamais loger des espèces différentes dans un même local. Une ventilation unidirectionnelle avec 100 % d'air frais sera imposée au rythme de 10 à 15 fois par heure. L'air ainsi pulsé assure une surpression de chaque local par rapport au couloir central. La température sera maintenue à $25 \pm 4^\circ \text{C}$ et le degré hygrométrique entre 50 et 60 %. L'éclairage au plafond dure 12 heures par jour.

L'alimentation sera constituée de bouchons du commerce complétés par des fruits.

1.5. - CHOIX DES REPRODUCTEURS :

1.5.1. Période d'acclimatation : (11) (113)

Après la quarantaine, les animaux destinés à la reproduction passent une période d'acclimatation de 3 mois dans un environnement contrôlé, pendant laquelle ils subissent différentes analyses :

- Examen physique général
- Examen de l'appareil génital externe
- Contrôles des cycles menstruels des femelles
- Analyse de la semence
- 5 tuberculinations successives qui doivent être négatives
- Absence d'éléments hématologiques anormaux
- Traitement préventif et curatif des maladies, notamment la pneumonie et les entérites. Confirmation de la guérison par 2 examens coproscopiques.
- Détermination approximative de l'âge
- Elimination des animaux agressifs et bagarreurs.

A l'issue de cette période, les animaux sont pesés et tatoués à la cuisse ou à la poitrine.

1.5.2. - Analyse de la fertilité du mâle : (98) (114)

VALERIO et al. (1970) ont fixé les critères de sélection du mâle sexuellement mature de *Macaca Fascicularis*. Pour être utilisable dans un programme d'élevage, un mâle doit avoir toutes ses dents d'adulte sauf la 3e molaire, et son poids doit être compris entre 4,3 et 9,1 kg. Les meilleurs reproducteurs pèsent entre 5 et 5,9 kg. Parmi ces animaux, on préférera les jeunes adultes à leurs congénères plus âgés. En outre, l'analyse de la semence doit être satisfaisante.

1.5.3. - Sélection de la femelle : (28) (41) (98) (112)

Les femelles sont choisies parmi les animaux subadultes en début de menstruation, présentant les caractères sexuels secondaires de maturité sexuelle, mais nullipares. Là encore, éliminer les vieilles femelles multipares et les femelles qui sont gestantes au moment de leur capture. Pour le succès de l'élevage, le facteur le plus important est sans doute la surveillance du cycle menstruel, assurée par un écouvillonnage vaginal journalier. En effet, ces femelles doivent montrer une relative régularité dans les cycles (entre 25 et 42 jours). Malgré tout, ces sujets peuvent s'avérer être des pauvres reproducteurs, vu la fréquence des cycles anovulatoires.

1.6. - CONDUITE DE L'ELEVAGE :

La nécessité, dans un souci d'économie et de rentabilité, d'établir un programme de circulation rapide des animaux, implique le contrôle de la reproduction. En effet, pour pouvoir organiser les montes, il faut déterminer le moment approximatif de l'ovulation. Pour cela, de nombreux examens sont possibles (passés en revue antérieurement), et il appartient à l'éleveur d'en faire le choix.

1.5.1. - Organisation des montes : (113)

Le moment de mise en accouplement des femelles peut être défini simplement d'après les longueurs des cycles précédents. La (ou les) femelle est alors laissée avec le mâle pendant 48 à 92 heures, et ce, de façon continue ou alternée. Le système par alternance offre toutefois des résultats sensiblement inférieurs, tel que le montre l'étude effectuée par VALERIO et collab. (1969).

(voir tableau page suivante)

Chez le Macaque *Cynomolgus*, le taux d'imprégnation :

$$\left(\frac{\text{nombre de femelles imprégnées}}{\text{nombre total de femelles accouplées}} \right)$$
 est de 20,1 % après une seule

monte ; il en est de même après 3 montes. Mais 78,8 % des femelles conçoivent après une à 5 montes. Il n'est pas nécessaire de mettre les mâles au repos après chaque monte, étant donné la fréquence des masturbations pendant cette période.

Jours d'accouplement dans le cycle (cycle de 28 à 30 jours)	J 11 - J 12 J 13 - J 14	J 11 et J 13	J 12 et J 14
Total d'heures d'accouplement	96	48	48
Nombre total d'animaux	90	90	90
Macaca irus	15	11	13
Macaca mulatta	75	79	77
Nombre total de conceptions	69	57	59
Macaca irus	11	8	9
Macaca mulatta	58	49	50
Total de conceptions %	62	51,3	53,1
Différence		inf. à 0,05 %	Sup. à 0,05 %

1.6.2. Sex ratio : (98) (113) (114)

Pour le singe crabier, il est de 1 mâle pour 6 à 10 femelles. Ce rapport est à respecter pour le succès de la reproduction. Ajoutons que dans le cas de l'élevage en liberté, il conditionne l'étendue du territoire et limite les agressions et les bagarres.

1.6.3. - Circuit de reproduction : (28) (41)

Différents types de circuit peuvent alors être imaginés. Nous ne donnerons ici qu'un schéma général :

- Introduction des (ou de la) femelles dans la cage du mâle.
- Diagnostic de gestation 20 jours à 8 semaines après la séparation selon la méthode utilisée. Les femelles non gestantes sont alors remises en accouplement.
- Sevrage des petits à 3 mois et remise en accouplement des mères
- A la puberté, les jeunes peuvent rentrer à leur tour dans le programme de reproduction.

1.6.4. - Renouvellement du stock :

Une femelle reproductrice de macaques est reformée après 6 gestations. En ce qui concerne le mâle, la durée d'exploitation minimale est, semble-t-il, de 4 ans. Le renouvellement du stock des reproducteurs est assuré par les produits de l'élevage. L'excès de production des 2 sexes est alors disponible pour une utilisation expérimentale.

1.7. - ECONOMIE DE L'ELEVAGE :

Rentabiliser un élevage de Primates n'est pas une mince affaire. Il faut, autant que faire se peut, établir un programme de circulation rapide des animaux. Pour cela, réduire au maximum les facteurs affectant la productivité des animaux. De plus, il faut exploiter au maximum les animaux. Rappelons à cet effet que le programme d'élevage est compatible avec certaines disciplines de la recherche telles que l'écologie, l'éthologie, la physiologie, l'anatomie... Ainsi, la primaterie sera un vaste complexe d'élevage et de recherches, pouvant dépendre financièrement de plusieurs organismes.

2 - RESULTATS ACTUELS

2.1. - LES CENTRES PRIMATOLOGIQUES : (85)

Ce sont des centres d'élevage et de recherches rattachés en général aux instituts nationaux de santé. Aux ETATS-UNIS, ils sont au nombre de 7 et chacun de ces centres a un programme de recherche dont les orientations majeures sont définies. En effet, devant la difficulté croissante de l'approvisionnement en singes, et reconnaissant l'importance de disposer d'animaux connus dans leur épisode médical pour leur recherche, tous les centres se sont attachés à développer leur élevage.

De tels centres fonctionnent aussi à SUKHUMI (Russie), à INUYAMA (Japon) et aux PAYS-BAS.

En ALLEMAGNE, ITALIE, ANGLETERRE et en FRANCE, on en est aux projets.

Aux ETATS-UNIS, le groupement de chercheurs de disciplines diverses au sein de ces centres, a permis le développement de programmes multidisciplinaires. L'élevage est alors rentabilisé au mieux, car un même animal est exploité à fond, tant de son vivant que sur le cadavre.

2.2. - RESULTATS OBTENUS DANS LES DIFFERENTES COLONIES D'ELEVAGE DU MACAQUE CYNOMOLGUS :

Plusieurs colonies d'élevage destinées à la production d'animaux pour la recherche biomédicale fonctionnent à l'heure actuelle. Nous analyserons les résultats obtenus afin d'en tirer les possibilités d'élevage du Macaque Cynomolgus.

De nombreuses études ont été entreprises aux fins de déterminer les effets de l'environnement contrôlé de laboratoire sur la fécondité saisonnière. Et il a été démontré qu'au laboratoire, le macaque Cynomolgus tend à perdre la limitation saisonnière de la reproduction. VALERIO et al. (1969) (113) obtiennent en effet des conceptions sur 90 % des femelles (98 sur 109) de leur colonie la première année, avec au moins une conception chaque mois de l'année. Durant la deuxième année, le pourcentage de conceptions varie entre 4 et 15 %

par mois, avec au total 96 % de conceptions. Et, après un séjour de 2 - 3 ans dans un tel environnement, la totalité des femelles conçoit.

Performance reproductive annuelle de Macaca Trus :

Intervalle de temps	Nombre total de femelles	Femelles fécondées		Total de conceptions	
		Nbre	Pourcentage	Nbre	Pourcentage
8/1965-7/1966	57	49	87,5	51	91,1
8/1966-7/1967	109	87	79,8	104	95,4

Intervalle de temps	Nouveaux-nés vivants		Avortements	
	Nbre	Pourcentage	Nbre	Pourcentage
8/1965-7/1966	42	82,4	9	17,6
8/1966-7/1967	-	-	-	-

TRUM (1972) a obtenu des résultats analogues au centre primatologique de SOUTHBOROUGH sur une colonie de 300 macaques (*Macaca mulatta*, *M. Trus* et *M. arctoïdès*). Les meilleurs reproducteurs étaient en cage individuelle avec contrôle du cycle et organisation des montes, et les autres en bande. En outre, les petits étaient enlevés à leur mère dès la naissance et recevaient un aliment d'allaitement. La colonie a produit, pendant l'année 1970, 131 nouveaux-nés vivants et viables. La mortalité infantile et avortements représentaient 20 % des grossesses (30 sur 161). Cet auteur précise que *M. Fascicularis* et *M. arctoïdès* donnent les meilleurs rendements, avec un taux d'efficacité de 90 % (109).

Par ailleurs, les travaux de PRICE et collab. (1972) (92) rapportant un taux de mortalité infantile (néonatale et périnatale) de 3,2 %, soit 13 sur 43 nouveaux-nés, viennent compléter les résultats précédents. Au centre primatologique de CALIFORNIE, HENDRICKX et al. (1971) ont obtenu sur 200 grossesses, 115 petits normaux, 7 prématurés, 45 avortements (soit 22 %) et 33 morts-nés (soit 16 %) (Observations sur 3 ans).

Une observation s'étalant sur 3 ans au Centre Primatologique de Californie donne sur 200 gestations, 115 petits normaux, 7 prématurés, 45 avortements (soit 22 %) et 33 morts-nés (soit 16 %).

FUJIWARA et IMAMICHI (1966) estimaient satisfaisant 18 grossesses sur 37 femelles accouplées dans leur rapport sur l'élevage du *M. Cynomolgus* (35).

Une autre colonie de laboratoire regroupant 800 singes (M. Rhésus, M. Irus, M. Radiata), établie pour la production d'animaux pour la recherche médicale, produit plus de 600 nouveaux-nés par an (114).

Au laboratoire, l'efficacité de l'élevage s'apprécie par le nombre de naissances par femelle d'âge reproducteur. Un taux égal ou supérieur à un petit par mère et par an serait l'idéal, mais le chiffre plus réaliste de 0,6 est la règle dans les élevages actuels.

Voyons maintenant ce qui se passe dans la colonie composée de 400 macaques (M. Rhésus, M. Irus et M. Nemestrina), élevés en semi-liberté dans l'île de SANTIAGO (11).

Le pourcentage des femelles, de tous âges, qui ont donné des petits, atteint 64 % et s'élève à 73-85 % avec l'amélioration des conditions alimentaires. La croissance annuelle de la population de SANTIAGO, définie par l'excès des naissances sur la mortalité, varie autour de 16 % du nombre total de singes (KOFORD) :

- Naissances	25 à 30 %
- Mortalité infantile	8,5 %
- Mortalité chez les animaux subadultes et adultes	6,5 %

Les deux sexes naissent généralement en nombre presque égal, mais après la puberté, le taux de mortalité des mâles atteint 9 % contre 5 % chez les femelles. Cette différence est due aux bagarres associées aux changements de rôles.

2.3. - COUT DE L'ELEVAGE : (28) (50)

La formule suivante a été employée avec succès dans le calcul du coût de production d'animaux conventionnels au laboratoire.

$$A \left(\frac{3.0 \cdot x}{10} + e + m \right) + v + (F \times c) + b + \frac{W}{N} + \frac{X}{L} = X$$

x Livres sterling 3.0 représente la dépréciation minimale des installations/ft²

e = coût des installations/ft²

m = coût d'entretien/ft²

v = coût des vétérinaires / femelle / an

F = coût de l'alimentation / tonne d'aliments

c = consommation d'aliments / femelle

b = matériel divers

W = coût annuel de main d'oeuvre / par personne

N = nombre d'animaux dont s'occupe une personne

X = coût de production

L = longévité de l'élevage en années

A = surface nécessaire par femelle et sa progéniture

Le chiffre obtenu est à diviser par le nombre de jeunes produits par femelle et par an.

Pour les macaques élevés en cage individuelle, voici les valeurs exprimées en Livre-Sterling :

e = 0,25 W = 1400.00

m = 0,20 N = 40.00

v = 20.00 A = 10.00

F = 60.00 L = 10.00

c = 0,20

b = 2.00

Le facteur limitatif du coût est donc le nombre annuel de naissances par femelle. Si l'on considère qu'il est de 1,2, la production d'un macaque revenait en 1972 à 70 Livres-Sterling, contre 127 Livres-Sterling pour un taux de 0,6. Par ailleurs, ELLIOTT B. en 1972, a estimé le coût de l'élevage en harem du macaque Fascicularis à SINGAPOUR ; en comptant qu'une femelle produit un petit par an, elle trouve un coût de 66 Dollars par animal.

En 1969, VAN BEKKUM et al. suggèrent d'utiliser des animaux S.P.F. dans certaines expériences telle que dans l'étude des substances immuno-suppressives par exemple. Ils affirment en effet que le coût de l'élevage S.P.F. n'est supérieur que de 10 à 15 % à celui de l'élevage conventionnel.

Bien que le prix de revient de l'élevage ne soit pas compétitif par rapport à l'achat, tous les auteurs s'accordent pour dire que la haute qualité et la valeur scientifique des animaux compensent largement la différence de prix.

CONCLUSIONS

L'épuisement progressif des réserves naturelles de primates est très alarmant. La création de colonies d'élevages, regroupant les espèces les plus utiles pour la recherche bio-médicale, deviendra une nécessité dans quelques années. Par ailleurs, il est préférable d'expérimenter sur des animaux provenant d'élevages contrôlés, plutôt que sur des sujets de capture dont nous ignorons complètement les antécédents : à ce titre, l'élevage en captivité, nécessairement coûteux, s'avère en fait rentable.

Le macaque *Cynomolgus* (*Macaca Fascicularis*), appelé à remplacer certaines espèces de primates en recherche bio-médicale, se reproduit d'une façon satisfaisante au laboratoire. Cette espèce a une importance désormais officiellement reconnue puisque la pharmacopée européenne le recommande pour les contrôles pharmacologiques.

Vu :

LE DIRECTEUR
de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Lyon

Pr. J. FROGET

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire

Pr. M. BERTRAND

Vu :

LE DOYEN
Le Président de l'Université
Claude Bernard LYON 1
Président du Comité de Coordination
des études médicales

Pr. GERMAIN

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. BERTOYE

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 19 janvier 1976

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLEN G.M. (1938) - The mammals of China and Mongolia - Part. I, New-York : American museum of natural history.
- 2 - ALLEN G.M. (1939) - A checklist of African mammals - Bull. Mus. comp. Zool. Harv. 83, 1.
- 3 - ANVER M.R., HUNT R.D., PRICE R.A. (1973) - Simian Neonatology - II - Neonatal pathology - Veterinary pathology, 10, 16.
- 4 - AUSTIN C.R. (1972) - Experimental control of reproduction in Primates - Breeding Primates 184, Karger, Basel.
- 5 - BANKS E. (1949) - A naturalist in Sarawak-Kuching : the kuching Press.
- 6 - BERTRAND M. - Classification des Primates - Cours C.I.A.L. (non publié).
- 7 - BERTRAND M. (1974) - Les structures sociales des primates infra-humains - Journal de psychologie normale et pathologique n° 1 - Presses universitaires de France.
- 8 - BOURTEAU H. (1938) - Das Affen - Electrocardiogramm - Zblm. Physiol. 16, 1.
- 9 - BOWEN W.H. et KOCH G. (1970) - Détermination of age monkeys (Macaca Iru) on the basis of dental development - Laboratory animal, 4, 113.
- 10 - CALMETTE (1924) - Sur l'utilisation des singes en médecine expérimentale - Bull. Soc. Path. Exot. 17, 10.
- 11 - CARPENTER C.R. (1972) - Breeding colonies of macaques and gibbons on Santiago Island, Puerto Rico - Breeding Primates, 76, Basel, Karger.
- 12 - CHASEN F.N. (1940) - A handlist of Malayan mammals - Bull. Raffles Mus. 15, 1.
- 13 - CHAUVIER G. (1967) - Singes et lémuriens d'agrément - Editions Bornemann - PARIS.
- 14 - CHAUVIER G. (1967) - Précis d'alimentation des animaux sauvages en captivité - Editions Bornemann- PARIS.
- 15 - CHIARELLI B. (1962 b) - Comparative morphometric analysis of primate chromosomes II - The chromosomes of the genera Macaca, Papio, Theropithecus and Cercocebus Caryologia 15, 401.
- 16 - CORNER G.W. (1932) - The menstrual cycle of the Malayan monkey (M. Iru) Anat. Rec. 52, 401.

- 17 - CUVIER F. (1818) - Mém. Mus. Hist. Nat. Paris, 4, 120
- 18 - DANG D.C. (1971) - Stades du cycle de l'épithélium séminifère du singe crabier, *M. Fascicularis* (*M. Irus* ou *Cynomolgus*) Annales de biologie animale, Biochimie, Biophysique, 11, 363.
- 19 - DANG D.C. (1973) - Durée du cycle de l'épithélium séminifère du singe crabier, *M. Fascicularis* - Annales de biologie animale, Biochimie, Biophysique, 11, 373.
- 20 - DANG D.C. (1974) - Maîtrise du cycle menstruel par la progestérone et fertilité chez *Macaca Fascicularis* - Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction, 3, 469.
- 21 - DAVIS J.H. and MOOR-JANKOWSKI J. (1970) - Laboratory for experimental. Medicine and Surgery in primates (LEMSIP) : Design and operation - Medical primatology.
- 22 - DAVIS F.K. et Jr. (1960) - Climatic conditions in the natural environment of monkeys - Drexel Institute of Technology, Philadelphia, Pa - Annals of the New-York academy of Sciences, 85, 747.
- 23 - DE BENEDICTS T. (1973) - The behaviour of young primates during adult copulation : observations of a macaca irus colony - American anthropologist 75, 1469.
- 24 - DUKELOW W.R. (1973) - Laparoscopy and precise mating techniques to produce dated pregnancies in *M. fascicularis* - Proceedings International congress of animal reproduction 7, 529.
- 25 - DWIGHT D.D. (1962) - Mammals of the Powland rain - forest of north Borneo - Bull. nat. Mus. St. Singapore 31, 1.
- 26 - ECHSTEIN P. and KELLY W.A. (1969) - A survey of the breeding performance of rhesus monkeys in the laboratory - Annals of the New-York academy of Sciences, 162, 373.
- 27 - ELLERMAN J.R. and MORRISSON - SCOTT. T.C.S. (1951) - A checklist of Indian and Palearctic Mammals, 1758-1946, British Museum, London.
- 28 - ELLIOT A.B. (1972) - Estimated cost of breeding macaques in Singapore Breeding Primates, 111 (Karger, Basel).
- 29 - FERNEY J. - Classification des Primates - Cours du Pr Ferney au C.I.A.L.
- 30 - FERRARI A.N., HAFEZ E.S.E., SYNER F. (1972) - Détection of ovulation by color changes in cervical mucus of crab-eating macaque (*M. fascicularis*) - International Journal of fertility 17, 169.

- 31 - FIELDER W. (1956) - Übersicht über das system der Primates - Primatologia (H. Hofer, A.H. Schultz and D. Starck, eds) Vol. 1, 1, Karger, Basel.
- 32 - FOODEN J. (1964 a) - Rhesus and crab-eating macaques : intergradation in Thaïlande - Science, N.Y. 143, 363.
- 33 - FUJIWARA T., UCHINO I., HONJO S., IMAIZUMI K. et IMAMICHI T. (1967) Normal range of the menstrual cycle of cynomolgus monkeys under laboratory conditions - Jap. J. Med. Sci. Biol. 20, 505.
- 34 - FUJIWARA T., HONJO S., IMAIMUZI T. (1969) - The postpartum menstruation of cynomolgus monkeys kept under the laboratory conditions. Jap. J. Med. Sci. Biol. 22, 181.
- 35 - FUJIWARA T., IMAMICHI T. (1966) - Breeding of cynomolgus monkeys as an experimental animal - Jap. J. Med. Sci. Biol. 19, 225.
- 36 - FURUYA Y. (1961-1962 b) - On the ecological survey of the wild crab-eating monkeys in Malaya - Primates 3, n° 1, 75.
- 37 - GARCIN Y. (1972) - Le talapoin (Cercopithecus Talapoin) - son intérêt au laboratoire - Thèse de doctorat vétérinaire LYON.
- 38 - GAUQUELIN M.F. (1968) - Annual reproductive cycle of the macaque : M. Irus - Bull. Biol. France Belgique 102, 261.
- 39 - Généralités sur le singe macaque - Article U/A - 242 - C.N.R.S.
- 40 - GOOSEN C. (1972) - Breeding macaques of the primates centre T.N.O., the Netherlands : Primate centre T.N.O., RIJSWIJK Breeding Primates : 88 (Karger, Basel).
- 41 - GRUENWALD P. (1969) - Comparative aspects of the supply line of Primate fetuses. Annals of the New-York academy. of Sciences, 162, 242.
- 42 - HAFEZ E.S.E., JASZCZAK (1972) - Comparative anatomy and histology of the cervix uteri in Non human Primates - Primates, 13, 297.
- 43 - HAFEZ E.S.E., KANAGAWA H. (1972) - Ciliated epithelium in the uterine cervix of the macaque and rabbit - Journal of reproduction and fertility, 28, 91.
- 44 - HAFEZ E.S.E. (1973) - Surface ultrastructure of reproductive tract in female crab-eating (M. fascicularis) and bonnet (M. radiata) macaques - Acta anatomica 85, 317.
- 45 - HARLOW H.F., and HARLOW M.K. (1965) - The affectional systems - In behaviour of Non human Primates - Academic Press.

- 46 - HENDRICKX A.G., GILES NELSON V. (1971) - Reproductive failure in comparative reproduction of non human primates, E.S.E. Hafez ed.
- 47 - HERVES G.W. (1961) - Food transport and the origin of human bipedalism - *Am. Anthropol.* 63, 687.
- 48 - HILL W.C.O. (1953 - 1970) - Primates : Comparative anatomy and taxonomy - University Press, Edinburgh.
- 49 - HILL W.C.O. (1969) - The use of primates in Biomedical studies : a review of suitable species - *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 162, 7.
- 50 - HOBBS K.R. (1972) - Comments on breeding Simians for research Needs in Britain Medical Research council laboratory animals centre, Carshalton, Surrey in breeding primates p° 174 (Karger, Basel).
- 51 - HONJO S. (1966) - Physiologic adaptation of cynomolgus monkeys to the alteration of environmental conditions. Significance of the pre-experimental conditionning period - *Jap. J. Med. Sci. Biol.* 19, 224.
- 52 - HONJO S., FUJIWARA T., TAKASAKA M., SUZUKI Y. and IMAIZUMI K. (1963) Observations on the diurnal temperature of cynomolgus monkeys (*M. Iru*s) and on the effect of changes in the routine lighting upon this variation - *Japanase J. Med. Sci. Biol.* 16, 189.
- 53 - India meteorological department (1953) : climatological tables of observatories in India - Bombay, India.
- 54 - India planning to reduce rhesus export (1974) - Laboratory primate Newsletter, vol. 13, n° 2, April 1974.
- 55 - JANKOWSKI J.M. and WIENER A.S. (1970) - Blood groups of primates : Their contributions to taxonomy and phylogenetics - *Medical Primatology* 1970.
- 56 - JEWETT D.A., DUKELOW W.R. (1971) - Laparoscopy and precise mating techniqueto determine gestation length in *M. Fascicularis* - *Laboratory Primate Newsletter* 10 (2) ; 16.
- 57 - JEWETT D.A. et DUKELOW W.R. (1972) - Serial observations of follicular morphology near ovulation in *M. Fascicularis* - *J. reprod. Fert.* 31, 287.
- 58 - JEWETT D.A. et DUKELOW W.R. (1972) - Cyclicity and gestation length of *M. Fascicularis* - *Primates* 13 (3), 327.
- 59 - JOLLY C.J. (1965) - The origins and specializations of the long-faced cercopithecoïdea - University of London - Ph. D. Thesis - In *Some Recent development in comparative Medicine.*

- 60 - JOLLY C.J. - Introduction to the Cercopithecoidea, with notes on their use as laboratory animals - Department of anthropology, London.
- 61 - KERBER W.T., REESE W.H. (1969) - Comparison of the menstrual cycle of cynomolgus and rhesus monkeys - Fert. Steril. 20, 975.
- 62 - KOPPEN W. and GEIGER R. (1938) - Handbuch der klimatologie - I (C.), Borntraeger - Berlin, Germany.
- 63 - KRAEMER D.C. and VERA CRUZ N.C. (1972) - The female reproductive system - Pathology of Simian Primates, part I : general pathology, 841, Ed. R.N.T.W. - Fiennes, Karger, Basel.
- 64 - LANCASTER J.B. and LEE R.B. (1965) - The annual reproductive cycle in monkeys and apes - Primate behaviour, Ed. De Vore.
- 65 - LANG C.M. (1967) - The oestrous cycle of non human primates : a review of literature - Lab. an. Care 17, 2, 172.
- 66 - LANG C.M. (1971) - Techniques of breeding and rearing of monkeys - Comparative reproduction of non human Primates, E.S.E. Hafez ed.
- 67 - LAURIE E.M.O., and HILL J.E. (1954) - List of land Mammals of New Guinea, Celebes and adjacent islands 1758-1952 London : British museum.
- 68 - LEGEAY G., GENESTE M., BRAWERS G. (1965) - Conditionnement des primates pour l'expérimentation - Rapport C.E.A. - R 2714.
- 69 - LYON M.W. (1907 b) - Mammals of Banka, Mendanau and Billiton islands between Sumatra and Borneo - Proc. U.S. natu. Mus. 31, 575.
- 70 - MAC DONALD D.G.J., YOSHINAGA K., GREEP R.O. (1973) - Progesterone values in monkeys near term - American journal of physical anthropology, 38, 201.
- 71 - MAC DONALD D.G.J. (1971) - Reproductive patterns of three species of macaques - Fertility and sterility, 22, 373.
- 72 - MAHONEY C.J. (1970) - A study of the menstrual cycle in macaca irus with special reference to the detection of ovulation. J. Rep. Fert. 21, 153.
- 73 - MAHONEY C.J. (1970) - Induction of ovulation in M. Irus with clomiphène citrate and gonadotrophic hormones - J. Rep. Fert. 23, 529.
- 74 - MAHOUY G., FRIEDMAN J.C., MENDELSSON R. (1970) - Architectural conception and building design of the french primate center - Medical primatology 1970.

- 75 - MAHOUY G. et MILHAUD C. (1974) - L'avenir des primates non hominiens dans la recherche - Cah. Med. Lyonnais, 50, (11), 943.
- 76 - MAILLARD C. - Le centre de recherches sur les primates - Sandorama (8), 4-7.
- 77 - MICHAEL R.P., KEVERNE E.B. (1970) - Primate sex pheromones of vaginal origins - Nature 225, 84.
- 78 - MILLER G.S., Jr (1942) - Zoological results of the George Vanderbilt Sumatran Expedition, 1936-1939. Part V - Proc. Acad. Nat. Sci. Phila. 94, 127.
- 79 - MILLS C.A. (1959) - Climatic environment in health and disease Cyclopedica of Med. Surg. Spec. 3, 979.
- 80 - MONTAGNA W. and MACHIDA H. (1966) - The skin of primates - Am. J. Phys. Anthropol. 25, 71.
- 81 - MOUGDAL N.R., MAC DONALD D.G.J., GREEP R.O. (1971) - Effect of H.C.G. antiserum on ovulation and corpus luteum formation in the monkey (*M. Fascicularis*) - Journal of clinical endocrinology and metabolism 32, 679.
- 82 - NAPIER J.R. and NAPIER P.H. (1972) - Taxonomy and Nomenclature - Pathology of Simian Primates, Part I : General pathology, XXXVII, Ed. R.N.T. - W - Fiennes, Karger, Basel.
- 83 - NAPIER J.R. and NAPIER P.H. (1967) - A handbook of living Primates - Academic Press.
- 84 - NAWAR M.M., HAFEZ E.S.E. (1972) - The reproductive cycle of the crab-eating macaque (*M. Fascicularis*) - Primates 13, 43.
- 85 - NEURAUER L.J. and GOODWIN W.J. (1972) - The development and management of macaque breeding programs - Breeding primates 60.
- 86 - NOLAN M.A. (1970) - The logistics of the supply of primates animals for medical research - Medical Primatology.
- 87 - Organisation mondiale de la santé - Série de rapports techniques n° 470 - Aspects sanitaires du commerce et de l'emploi des Primates à des fins biomédicales.
- 88 - PANIGEL M. et BRUN J.L. (1968) - Anatomie vasculaire, histologie et ultrastructure du placenta à la fin de la gestation chez certains primates : *Macaca Irus*, *Erythrocebus patas* - Bull. Assoc. Anat. 53e congrès de Tours 1270.
- 89 - PANIGEL M. (1970) - The electron microcopy of the placental villi in non human Primates : *Galago Demidovii*, *Erythrocebus patas*, *M. Fascicularis*, *M. Mulatta* and *Papio cynocephalus* - Medical primatology.

- 90 - POCKOCK R.I. (1925) - External characters of the catarrhine monkeys and apes - Proc. Zool. Soc. Lond. 2, 1479.
- 91 - POCKOCK R.I. (1939) - The fauna of British India, including Ceylan and Burma - Mammalia I. : Primates and Carnivora - 2 nd ed. London.
- 92 - PRICE R.A., ANVER M.R., GARCIA F.G. (1972) - Simian neonatology : I - gestational maturity and extra-uterine viability - Veterinary pathology 9, 301.
- 93 - RAFFLES T.S. (1821-1824) - Zoological researches in Java - Trans. Linn. Soc. London 13, (pt 1), 246.
- 94 - RAWSON J.M.R. and DUKELOW W.R. (1973) - Effect of laparoscopy and anesthesia on ovulation, conception, gestation and lactation in a macaca fascicularis - Laboratory - Primate Newsletter, 12 (2), 4.
- 95 - RAWSON J.M.R., DUKELOW W.R. (1973) - Observation of ovulation in macaca fascicularis - Journal of reproduction and fertility, 34, 187.
- 96 - ROBERTS J.A. (1972) - The male reproductive system - Pathology of Simian primates, part I : General pathology, 878, Ed. R.N.T.W. Fiennes, Karger, Basel.
- 97 - ROBERTS J.A. (1972) - The urinary system - Pathology of simian primates, part I : General pathology, 821, Ed. R.N.T. - W - Fiennes, Karger, Basel.
- 98 - SCHMIDT L.H. (1972) - Breeding - Primates in Medicine - Karger, Basel.
- 99 - SCHMIDT L.H. (1972) - Problems and opportunities of breeding Primates. Breeding Primates 1.
- 100 - SCHMIDT L.H. (1969) - Selection of species for various uses - Primates in Medicine vol. 2.
- 101 - SCHULTZ A.H. (1969 et 1972) - Les Primates - La grande encyclopédie de la nature - Vol. 17, Bordas Paris/Montréal.
- 102 - SIMONS E.L. (1965) - New fossil apes from Egypt and the initial differentiation of Hominoidea - Nature, Lond. 205 - 135.
- 103 - SIMPSON G.G. (1945) - The principles of classification and a classification of mammals - Bull. Am. Mus. Hist. 85.
- 104 - SOLOMON S., LEUNG K. (1972) - Steroid hormones in non human primates during pregnancy - Acta endocrinologica 71 (suppl. 166), 178.
- 105 - SPIEGEL A. (1956) - Über das Körperwachstum der Javamakaken - Zool. Anz. 156, 1.

- 106 - STABENFELDT G.H., HENDRICKX A.G. (1973) - Progesterone studies in the macaca fascicularis - Endocrinology 92, 1296.
- 107 - STOLL N.R. et al. (1961); Eds. - International code of zoological nomenclature adopted by the XV International congress of zoology - London, p. 25.
- 108 - SWINHOE R. (1862) - On the mammals of the island of Formosa (China) - Proc. Zool. Soc. Lond. 347.
- 109 - TRUM B.F. (1972) - Research on reproduction at the New England regions - Primate research center - Breeding Primates, 192.
- 110 - ULMER F.A., Jr (1960) - The monkey : a comparison of the natural environment with observations in captivity - Philadelphia zoological garden - Annals of the New-York - Academy of Sciences, 85, 737.
- 111 - VALERIO D.A., LEVERAGE W.E., MUNSTER J.H. (1970) - Semen evaluation in macaques - Laboratory animal Care, 20, 734.
- 112 - VALERIO D.A., JOHNSON P.T., LEVERAGE W.E. et THOMPSON G.F. (1972) - Laboratory breeding and husbandry of macaques, african green monkeys, and greater Bushbabies - Medical primatology, part I, 156.
- 113 - VALERIO D.A., PALLOTA A.J., COURTNEY K.D. (1969) - Experiences in large-scale breeding of simians for medical experimentation - Annals of the New York academy of Sciences, 162, 282.
- 114 - VALERIO D.A., LEVERAGE W.E., BENSENHAYER J.C., THORNETT H.D. (1970) - The analysis of male fertility, artificial insemination and natural matings in the laboratory breeding of macaques - Medical primatology, 515.
- 115 - VAN HOOF J.A.R.A.M. (1962) - Facial expressions in higher primates - Symp. Zool. Soc. Lond. n° 8, 97.
- 116 - VAN PELT L.F., KEYSER P.E. (1970) - Observations on semen collection and quality in macaques - Laboratory animal care, 20, 726.
- 117 - VAN WAGENEN G. (1936) - The coagulating function of the cranial lobe of the prostate in the monkey - Anat. Rec. 66, 411.
- 118 - VICARIA FABREGAS J.M. (1965) - Les primates animaux de laboratoire - Vigot Frères, 23, rue de l'Ecole de Médecine - PARIS VI.
- 119 - VICKERS J.H. (1969) - Diseases of primates affecting the choice of species for toxicologic studies - Annals of the New-York academy of sciences, 162, 659.
- 120 - VOGIN E.E., OSER F. (1971) - Comparative blood values in several species of non human primates - Laboratory animal, science, 21, 937.

- 121 - WARWICK J.W. (1960) - The jaws and teeth of Primates - London :
Pitman Medical Publishing Co Ltd.
- 122 - WASHBURN S.L. (1942) - Skeletal proportions of adult langurs and
macaques - Hum. Biol. 14, 444.
- 123 - WROUGHTON R.C. (1915-1917) - Bombay natural history society's
Mammal survey of India, Burma and Ceylan - Reports
15-20 and 23 J. - Bombay nat. hist. Soc. 23 et 24.

- oOo -

